

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Министерство здравоохранения Республики Татарстан
Российская академия медицинских наук
Российское научное общество фармакологов
НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН
Научный совет по фармакологии РАМН
Казанский государственный медицинский университет
Академия наук Республики Татарстан
Казанский (Приволжский) федеральный университет

IV съезд фармакологов России
«Инновации в современной фармакологии»

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

18 – 21 сентября 2012 года

Республика Татарстан
г. Казань
гостиница «Корстон-Казань»

Научный комитет съезда

Сопредседатели: Д. А. Харкевич (Москва), С. Б. Середенин (Москва)

Заместители председателя: Ю. Д. Игнатов (Санкт-Петербург), В. И. Петров (Волгоград),
Р. С. Гараев (Казань), А. У. Зиганшин (Казань), Е. А. Вальдман (Москва)

Ответственный секретарь: В. А. Крайнева (Москва)

Члены научного комитета:

Е. К. Алехин (Уфа)	А. В. Кропотов (Владивосток)
Э. Б. Арушанян (Ставрополь)	В. Г. Кукес (Москва)
Ю. А. Белозерцев (Чита)	Ю. С. Макляков (Ростов-на-Дону)
Ю. Б. Белоусов (Москва)	О. С. Медведев (Москва)
В. М. Брюханов (Барнаул)	И. Б. Михайлов (Санкт-Петербург)
А. И. Венгеровский (Томск)	Г. Г. Незнамов (Москва)
П. А. Галенко-Ярошевский (Краснодар)	В. Е. Новиков (Смоленск)
Р. Г. Глушков (Москва)	К. М. Резников (Воронеж)
А. Д. Дурнев (Москва)	Н. С. Сапронов (Санкт-Петербург)
А. М. Дыгай (Томск)	Л. Н. Сернов (Москва)
Г. И. Дьячук (Санкт-Петербург)	А. А. Спасов (Волгоград)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)	Д. А. Сычев (Москва)
Л. Е. Зиганшина (Казань)	В. П. Фисенко (Москва)
А. В. Иванов (Казань)	П. Д. Шабанов (Санкт-Петербург)
М. Н. Ивашев (Пятигорск)	Н. Л. Шимановский (Москва)
Н. Н. Каркищенко (Москва)	В. В. Яснецов (Москва)
И. Г. Козлов (Москва)	

Локальный организационный комитет съезда

Сопредседатели:

А. С. Созинов — ректор Казанского государственного медицинского университета

А. З. Фаррахов — министр здравоохранения Республики Татарстан

Р. С. Гараев — зав. кафедрой фармакологии Казанского государственного медицинского университета

А. У. Зиганшин — зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета КГМУ

Члены оргкомитета:

А. З. Байчурина — профессор кафедры фармакологии КГМУ

И. Р. Гафуров — ректор Казанского (Поволжского) Федерального университета

А. В. Иванов — директор Федерального центра токсикологической и радиационной безопасности

Л. Н. Залялютдинова — профессор кафедры фармакологии КГМУ

Л. Е. Зиганшина — зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии К(П)ФУ

К. Ш. Зыятдинов — ректор Казанской государственной медицинской академии

А. П. Киясов — проректор Казанского государственного медицинского университета

А. М. Мазгаров — президент Академии наук Республики Татарстан

А. Г. Овчинникова — доцент кафедры фармакологии КГМУ

И. И. Семина — профессор кафедры фармакологии КГМУ

Д. Г. Семенихин — зав. кафедрой клинической фармакологии КГМА

М. Я. Тремасов — зав. отделом токсикологии Федерального центра токсикологической и радиационной безопасности

В. Н. Хазиахметова — доцент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии К(П)ФУ

Р. Х. Хафизьянова — профессор кафедры фармакологии КГМУ

Е. В. Шиловская — доцент кафедры фармакологии КГМУ

Ф. Ф. Яркаева — заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан

Ответственный секретарь: Р. Р. Камалиев

Создание новых лекарственных средств на основе фосфорорганических соединений, не проявляющих антихолинэстеразного механизма действия, — одно из направлений научных исследований казанских фармакологов

Р. С. Гараев

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Фосфорорганические соединения, не проявляющие общепризнанного антихолинэстеразного механизма действия, как объект разработки оригинальных лекарственных средств изучаются в Казани с пятидесятих годов прошлого столетия. Эффективность лекарственных препаратов, созданных на их основе: димефосфона, как препарата метаболической терапии, регулятора мозгового кровообращения при энтеральном и парентеральном введении, а также средства для лечения воспалительно-аллергических процессов кожи и слизистых оболочек при местном применении; — антиалкогольного средства с ноотропными и антидепрессивными эффектами; глицифона — препарата для лечения рака и предраковых заболеваний кожи, доказана не только в экспериментах, но и подтверждена в клинической практике. В настоящее время синтезированы новые аналоги димефосфона (Визель А. О., Щукина Л. И., Миронов В. Ф. с соавт.) и проведена оценка их биологической активности в сравнении с димефосфоном. Результаты их интересны для анализа зависимости «структура – действие» и выявления фармакофорных групп в молекуле димефосфона. Практический интерес представляют синтезированные в ИОФХ им. А. Е. Арбузова изоникотиноил- и никотиноилгидразоновые производные димефосфона (Бузыкин Б. И. с соавт.), которые оказались кристаллическими веществами, что удобно для разработки твердых лекарственных форм, в отличие от димефосфона, представляющего собой жидкость. По противотуберкулезной активности *in vitro* эти аналоги димефосфона сопоставимы с изониазидом и в отличие от него в 12 – 15 раз менее токсичны для мышей и крыс (Гараев Р. С., Кашапов Л. Р., Честнова Р. В). Путем модификации структуры фосфабензида, являющегося производным фосфорилированных карбоновых кислот, получены несколько десятков новых аналогов (Тарасова Р. И. с соавт.). Изучение их нейротропных свойств, анализ зависимости «структура – действие», в том числе с применением методов компьютерного прогнозирования, выявило в указанном ряду эффективные соединения с ноотропными и антидепрессивными свойствами. Некоторые из них, например, КАПАХ, признаны как потенциальные лекарственные средства для лечения нейродегенеративных процессов, включая и болезнь Альцгеймера (Семина И. И., Байчурина А. З., Шиловская Е. В., Мухамедьяров М. А., Гараев Р. С. и др.).

В докладе будут обобщены результаты многолетних исследований в направлении изучения биологической активности новых фосфорорганических соединений с позиции оценки возможности создания на их основе оригинальных лекарственных средств.

Открытие пуринергической сигнализации: неприятие вначале и взрыв интереса сейчас

Дж. Бернсток

Медицинская школа Университетского колледжа, Лондон, Великобритания

В 1970-х годах была обнаружена медиаторная роль аденозин-5'-трифосфата (АТФ) в не-адренергических, не-холинергических нервных волокнах в кишечнике и мочевом пузыре, и был предложен термин «пуринергический». Гипотеза о пуринергической ко-трансмиссии была высказана в 1976 г., а сейчас признано, что АТФ является ко-трансммитером во всех нервах периферической и центральной нервной системы. P1- (аденозиновые) и P2- (АТФ) рецепторы были установлены в 1978 г. Клонирование этих рецепторов в начале 1990-х стало поворотным моментом для признания гипотезы о пуринергической нервной передаче. Существует

ет как кратковременная пуринергическая сигнализация при нервной передаче, нервной модуляции и секреции, так и долговременная пуринергическая сигнализация, связанная с пролиферацией, дифференцированием и гибелью клеток в процессах развития и регенерации. Хорошо известно о механизмах высвобождения АТФ и его распада эктонуклеотидазами. В последнее время акцент исследований сделан на патофизиологии пуринергических процессов, включая нейродегенерацию и психиатрические расстройства. Пуринергические терапевтические стратегии развиваются в отношении лечения заболеваний кишечника, почек, мочевого пузыря, легких, скелетной мускулатуры и органов репродукции, а также при боли и опухолях.

Изыскание средств фармакотерапии когнитивных нарушений при шизофрении *А. Беспалов*

Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; Научно-исследовательский центр фирмы «Эбботт», Людвигсхафен, Германия

Изменения в адаптационной пластичности в нейронах и нейрональных цепях имеют ключевую роль в генезе функциональных нарушений и психопатологии при шизофрении. Современные средства терапии, хотя и обладают несомненной антипсихотической активностью, не устраняют когнитивные нарушения. Разработка новых средств лечения шизофрении требует хорошего понимания механизмов нарушения когнитивных функций. Существует два основных подхода к анализу этих механизмов.

Первый подход основан на данных о пониженной активности N-метил-D-аспаратного (NMDA) подтипа глутаматных рецепторов в мозге больных шизофренией. NMDA-рецепторы задействованы в различных формах синаптической пластичности, памяти и обучения, а активацию этих рецепторов рассматривают как один из наиболее вероятных методов коррекции когнитивных нарушений при шизофрении. Привлекательность этого подхода подчеркивается имеющимся опытом применения глицина и глицинергических средств в клинической практике, наличием доклинических моделей, позволяющих оценивать прокогнитивное действие веществ, стимулирующих NMDA-рецепторы, а также достаточно широким выбором веществ, близких по фармакологическим свойствам к стимуляторам NMDA-рецепторов (например, ингибиторы глицинового транспортера 1-го подтипа, агонисты и позитивные аллостерические модуляторы метаботропных глутаматных рецепторов 5-го подтипа).

Согласно второму подходу, когнитивные нарушения при шизофрении нельзя интерпретировать как однозначное ухудшение синаптической пластичности. Эти нарушения являются скорее дисфункциональными, проявляясь либо чрезмерно повышенной, либо недостаточной активностью в тех или иных нейрональных цепях в зависимости от типа и объема когнитивной нагрузки. Такой подход требует принципиально новых методов доклинического моделирования когнитивных процессов и может порой приводить к парадоксальным результатам и выводам. Например, введение агонистов метаботропных глутаматных рецепторов II типа (2-й и 3-й подтипы) лабораторным крысам и мышам вызывает значительные нарушения различных форм памяти и обучения (рабочая память, краткосрочная и долгосрочная пространственная память и т.д.). Однако те же самые вещества успешно устраняют нарушения памяти и обучения, вызванные психомиметическими средствами типа фенциклидина.

Предлагаемая нами схема происхождения когнитивных нарушений при шизофрении позволяет объяснить наличие двух альтернативных, экспериментально обоснованных, но на первый взгляд взаимоисключающих терапевтических подходов.

Компьютерное прогнозирование биологической активности в разработке лекарственных средств

В. В. Поройков, Д. А. Филимонов, Т. А. Глориозова, А. А. Лагунин

ФГБУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича» РАМН, Москва

Цель. Разработка методов компьютерного конструирования лекарств и их практическая апробация на примерах поиска фармакологических веществ с требуемыми свойствами.

Методы. Идентификация перспективных фармакологических мишеней на основе анализа регуляторных сигнальных путей с помощью программы NetFlowEx (Свидетельство Роспатента № 2011617330).

Поиск базовых структур новых лекарств на основе компьютерного прогноза спектров биологической активности химических соединений с помощью программы PASS (свидетельство Роспатента № 2006613275).

Отбор плейотропных фармакологических веществ с использованием программы PharmaExpert (Свидетельство Роспатента № 2006613590).

Оптимизация свойств фармакологических веществ на основе анализа количественных соотношений «структура-активность» с помощью программы GUSAR (свидетельство Роспатента № 2006613591).

Результаты. С использованием методов компьютерного конструирования лекарств идентифицированы перспективные фармакологические мишени и оригинальные фармакологические вещества — прототипы лекарств для терапии рака молочной железы и меланомы. Найдены новые фармакологические вещества с противоязвенным, гепатопротекторным, противоопухолевым, анксиолитическим, ноотропным действием; антигипертензивные и противовоспалительные соединения с дуальными механизмами действия; выявлен ноотропный эффект у разрешенных к медицинскому применению антигипертензивных препаратов — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента; установлено межлекарственное взаимодействие фитокомпонентов лекарственных растений, обуславливающее аддитивность/синергизм наблюдаемых фармакологических эффектов.

Создан веб-сервис (<http://pharmaexpert.ru/passonline>) для прогнозирования спектра биологической активности, число зарегистрированных пользователей которого превысило 7000 человек из 60 стран.

Выводы. Разработанные нами методы компьютерного конструирования лекарств успешно применяются в поиске и разработке фармакологических веществ, которые могут стать прототипами оригинальных отечественных лекарственных препаратов. Методы компьютерного конструирования лекарств существенно снижают временные и финансовые затраты на исследования, а также риски получения отрицательных результатов.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Европейской комиссии в рамках научной программы FP6 № LSHV-CT-2007-037590, грантов МНТЦ № 3197 и 3777 и грантов РФФИ № 11-04-92713-инд§а и № 12-07-00597.

Создание инновационных отечественных лекарственных средств: кластерный подход

В. И. Петров

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Обоснование кластерной модели организации научных и производственных мощностей для инновационного пути развития отечественной фармацевтической промышленности.

Рассмотрены основные характеристики инновационности лекарственных средств. Приведен краткий анализ сложившегося положения в фармацевтической промышленности и отечественном фармацевтическом рынке. На примере развития Волгоградского химико-фармацевтического кластера проанализированы достоинства кластерного подхода. Показана важность привлечения современных технологий в процессе создания инновационных лекарственных средств.

Разработка инновационных препаратов-аналогов, находящихся под патентной защитой, и разработка инновационных препаратов, не имеющих аналогов, согласно разработанному проекту Стратегии развития отечественной фармацевтической промышленности на период до 2020 года — одна из основных групп реализуемых мероприятий. При этом поэтапно должны происходить как локализация производства и разработки лекарств на территории РФ, так и заполнение рынка продукцией отечественного производства.

С учетом прогнозов, достижение поставленных целей возможно лишь при инновационном пути развития, предполагающем внедрение ряда новшеств, обеспечивающих качественный рост эффективности процессов или создание новой продукции, востребованной фармацевтическим рынком. Обязательным условием при этом должно явиться качественное повышение эффективности научных и производственных систем.

Нами наработан опыт эффективного взаимодействия научного сектора и фармацевтического производства в Волгоградском фармакологическом кластере. Объединение кадровых ресурсов, научных технологий в сотрудничестве с производственной базой, даже в случае функционального устройства кластера, при наличии дистанционного размещения его компонентов, может давать существенные результаты. В докладе приводятся реальные примеры этапов внедрения инновационных разработок в области отечественных лекарств. Подчеркивается важность существования и развития научных и педагогических школ, обеспечивающих развитие необходимого кадрового потенциала.

Выводы. Кластерная модель организации кадровых, научных и производственных мощностей является эффективным способом их организации для возможности развития отечественной фармацевтической промышленности по инновационному пути.

Стратегия создания дипептидных лекарств

Т. А. Гудашева

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Современный этап развития фармакологии характеризуется возрастающим интересом к физиологически активным пептидам, которые осуществляют глобальную регуляцию организма. Эволюционный отбор подобной системы, очевидно, связан с важнейшими химическими свойствами этих соединений. Пептиды, образованные 20-ю аминокислотными остатками, сочетают единоеобразие синтеза и многообразие электронных поверхностей за счет химического разнообразия боковых радикалов, в отличие от нуклеиновых кислот с 4-мя боковыми радикалами или углеводов с химически однообразной гидрофильной поверхностью. Таким образом, у пептидов достигается высокая информационная плотность, которая обеспечивает возможность их взаимодействия с множеством рецепторных систем и, тем самым, регуляции самых разнообразных функций.

Пептидные препараты по сравнению с непептидными обладают такими преимуществами, как более высокая активность в силу близости к эндогенным лигандам, отсутствие токсичности благодаря метаболизму до эндогенных аминокислот, отсутствие грубых побочных эффектов благодаря регуляторному характеру действия, меньшая вероятность развития толерантности и зависимости. Дипептидные препараты, кроме того, выгодно отличаются от олигопептидных возможностью перорального применения за счет большей стабильности и способности проникать через биологические барьеры. Дипептидам свойственна меньшая полифункциональность. Дипептиды синтетически наиболее доступны.

Дипептидное направление в создании лекарственных препаратов успешно развивается в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН уже на протяжении 25 лет. Оно опирается на гипотезу, что активным участком пептидного лиганда при взаимодействии с рецептором, как правило, является бета-изгиб пептидной цепи. Размер активного участка определяется компромиссом между точностью узнавания и скоростью диссоциации лиганд-рецепторного комплекса, а его положение — геометрией образования этого комплекса. В связи с этим важнейшую роль в узнавании играет центральный дипептидный фрагмент бета-изгиба.

Для создания дипептидных лекарств в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН были разработаны подходы, включающие в себя как движение от структуры известного непептидного лекар-

ства к его пептидному топологическому аналогу, так и движение от активного участка регуляторного пептида или белка к его дипептидному миметику. Разработана оригинальная технология конструирования биологически активных дипептидов с заданной фармакологической активностью. На этой основе были созданы нетоксичные, перорально доступные, высокоактивные дипептидные препараты: ноотроп ноопепт, потенциальный антипсихотик дилепт, потенциальный селективный анксиолитик таланакс, нейрорепротектор ГК-2.

Инновационные направления поиска средств для лечения сахарного диабета 2 типа

А. А. Спасов

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Анализ и опыт использования современных научных технологий поиска и создания антидиабетических лекарственных средств (АС).

Методы. In silico — QSAR-анализ и докинг активных веществ, методы доклинического и клинического изучения АС.

Результаты. Был проведен анализ известных и новых возможных мишеней поиска АС. In silico проведен QSAR-анализ гипогликемической активности среди новых циклических гуанидинов, азолов, гимнемовых кислот. Описаны доклинические свойства новых секретогенов инсулина, инкретиномиметиков, ингибиторов глюконеогенеза, активаторов регенерации и ингибиторов апоптоза в-клеток. Приведены возможности фармакологической профилактики сахарного диабета и отдаленных последствий СД (антиоксиданты, ингибиторы реакции Мэйлорда). Сопоставлены доклинические данные АС с результатами клинических испытаний.

Выводы. Информационные технологии оптимизируют поиск АС в больших рядах химических соединений.

Фармакологическая стратегия регенеративной медицины

А. М. Дыгай, В. В. Жданов, Г. Н. Зюзьков

ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель. Разработка патогенетически обоснованных способов терапии дегенеративных заболеваний и создание средств для

регенеративной медицины нового поколения — иммобилизованных с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза аналогов эндогенных регуляторов функций стволовых клеток (СК).

Методы. Экспериментальными моделями служили: инфаркт миокарда, хронический гепатит, сахарный диабет, гипоксическая энцефалопатия, кожная рана и миелосупрессивные состояния. Для оценки эффективности терапии использовали гистологические, биохимические, электрофизиологические и др. методы. Состояние различных пулов прогениторных элементов и механизмы их регуляции изучали с помощью широкого спектра культуральных методов.

Результаты. Обнаружено, что развитие патологических процессов приводит к активации мультипотентных клеток-предшественников костного мозга, не сопровождающейся их значимой мобилизацией в кровь. Установлена принципиальная возможность терапии патологических состояний с помощью модификаторов функций СК: гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и гиалуронидазы (ГД). Изучена регенеративная активность иммобилизованных (им) с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза Г-КСФ и ГД. Введение имГ-КСФ на фоне моделирования патологических состояний приводит к стимуляции выхода СК в периферическую кровь и их хомингу в пораженных органах с дальнейшей дифференцировкой либо в специализированные клеточные типы, либо элементы микроокружения, которые опосредованно определяют ускоренное течение репаративных процессов в поврежденных органах. Установлено, что терапевтическое действие имГД связано с активацией регионарных СК и миграцией прогениторных элементов тканей-депо в органы-мишени. При этом механизмами реализации выявленных феноменов является модификация свойств межклеточного матрикса, кликокаликса клеток и их рецепторов к биологически активным веществам, сопровождающаяся изменением секреторной и связывающей способностей клеточных элементов микроокружения тканей, а также повышением адгезивных свойств клеток-предшественников и повышением их восприимчивости к регуляторным стимулам.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой перспективе использования фармакологической стратегии клеточной терапии в лечении дегенеративных заболеваний и разработки на основе имГ-КСФ и имГД средств для регенеративной медицины.

Индивидуализация лекарственной терапии эпилепсии с помощью современных методов фармакокинетики

Д. А. Абаимов, А. К. Сариев, Т. Ю. Носкова,
В. В. Шведков, Д. И. Прохоров, М. В. Ширяева,
И. А. Тюрин, Р. Д. Сейфулла

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Цель. Разработка и внедрение методов терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) антиконвульсантов для решения задач оптимизации лекарственной терапии с учетом индивидуальных особенностей конкретного больного эпилепсией.

Методы. ГХ-МС, ВЭЖХ-УФ, ВЭЖХ-МС/МС. Методы популяционного фармакокинетического моделирования.

Результаты. Особенностью фармакокинетики многих антиконвульсантов является наличие у них узкого терапевтического коридора. Назначение так называемых «средних доз», без учета концентрации препаратов в крови, может привести к передозировке, осложнениям, либо к недостаточной эффективности лечения. Для решения перечисленных задач в НЦН РАМН был внедрен в клиническую практику ТЛМ таких противоэпилептических препаратов, как карбамазепин, ламотриджин, топирамат и вальпроевая кислота. Препараты изолируются из плазмы крови методом жидкостной экстракции и изучаются валидированными аналитическими методами. Изучены концентрационные значения карбамазепина (64 пациента, из них проведена коррекция дозового режима у 33 п.), ламотриджина (32 п., коррекция у 21 п.), вальпроатов (24 п., коррекция у 16 п.) и топирамата (3 п., коррекция у 3 п.). Для анализа данных применяли программу MM-USCPACK, которая позволяет, основываясь на измеренных значениях минимальной и максимальной равновесной концентрации, а также на данных популяционной фармакокинетики, создавать фармакокинетический «портрет» отдельного пациента в отношении ряда фармпрепаратов. MM-USCPACK успешно применяется в клинической практике Научного центра неврологии РАМН для анализа индивидуальных фармакокинетических характеристик пациентов и дальнейшего формирования рекомендаций по коррекции дозового режима таких антиконвульсантов, как вальпроаты и карбамазепин. Фармакокинетические и демографические характеристики пациентов сохраняются в базе данных и в случае срыва ремиссии и возникновения резистентности применяются для коррекции лекарственной терапии. Перспективным направлением является применение неинвазивных методов ТЛМ, которые подразумевают определение фармакокинетики препарата по его концентрации в физиологических жидкостях, альтернативных крови. Нами успешно разработан и внедрен метод изучения фармакокинетики ламотриджина по его концентрации в слюне пациентов.

Выводы. Разработаны методы ТЛМ для ряда антиконвульсантов. Создана база данных фармакокинетических характеристик пациентов в отношении вальпроатов и карбамазепина. Создан метод изучения фармакокинетики ламотриджина по его концентрационным значениям в слюне.

Фармацевтическая помощь: роль информационно-консультативного обеспечения специалистов для оптимизации фармакотерапии

Э. Д. Абдукарова, А. З. Зурдинов

Кыргызская государственная медицинская академия
им. И. К. Ахунбаева, Бишкек

Цель. Изучение механизмов и возможных путей совершенствования качества информационно-консультативных услуг фармацевта при обслуживании потребителей.

Методы. Анонимное интервьюирование фармацевтов в рочной аптечной сети города Бишкек (121 респондент) с помощью специально разработанных опросников, с использованием комплекса методов формирования выборки (случайный метод, метод стратифицирования). Полученные данные обрабатывались с

применением специализированного пакета прикладных программ статистической обработки SPSS 16.0 для Windows XP.

Результаты. В ходе исследования установлено, что 24,8 % специалистов испытывают потребность в медицинских знаниях, 31,2 % — в юридических, 20,8 % — в экономических, 23,8 % — в знаниях психологии. Отсутствие или недостаток информационно-справочных материалов на рабочем месте отмечали 80,2 % специалистов. Что касается трудностей, которые испытывают фармацевты при оказании консультаций — первое место занимает информация, касающаяся нормативно-правовой базы фармацевтической сферы (28,8 %), далее по профилактике заболеваний и ведения здорового образа жизни (26 %), по правилам рационального использования лекарств (23,4 %), а также по дженерической или терапевтической замене лекарств (22 %). Как отмечают специалисты (68 %), посетители аптек довольно часто обращаются к ним за консультацией относительно фармацевтической продукции и чаще всего их интересует информация относительно дозы, кратности и способа применения лекарственных препаратов (64,5 %).

Выводы. Выявлены доминантные проблемы в профессиональных знаниях специалистов фармацевтического профиля, а также их острая потребность в информационном обеспечении на рабочем месте. Полученные результаты указывают на потребность аптечных работников и населения в качественных информационно-консультативных услугах в среде новых социально-экономических условий, направленных на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии конкретного больного.

Программа доклинических испытаний иммунобиологических генно-инженерных лекарственных препаратов

Ж. И. Авдеева, Н. А. Алпатова, Р. А. Волкова,
А. К. Яковлев, И. В. Борисевич

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

В настоящее время находят применение иммунобиологические лекарственные препараты (МИБП), разработанные на основе технологии рекомбинантной ДНК. Действующим веществом являются активные субстанции — рекомбинантные белки, получаемые из культур охарактеризованных клеток, используемых в качестве систем экспрессии (например, бактерии, дрожжи, клетки млекопитающих и др.). К таким препаратам относятся препараты цитокинов, моноклональных антител (МкАТ), рецепторов клеток, рекомбинантных факторов плазмы крови, вакцины на основе рекомбинантных белков и др. Важнейшим при разработке препаратов является этап доклинических испытаний. Основная цель испытаний — оценка безопасности, специфической активности, эффективности препарата для решения вопроса о проведении клинических испытаний и последующей его регистрации. Доклинические испытания включают — оценку физико-химических и иммунохимических свойств; изучение специфической биологической активности; оценку эффективности, т.е. характеристику специфического проявления действия с целью выяснения механизмов терапевтического эффекта; определение безопасных и эффективных доз и схемы введения препарата, рекомендуемых человеку; определение потенциальных органов-мишеней побочного действия и исследование обратимости токсических эффектов; определение параметров безопасности; показателей возможного побочного действия, которые следует оценивать при клиническом исследовании. Препарат должен быть охарактеризован на наличие примеси остаточных компонентов клетки-хозяина, которые обуславливают потенциальный риск развития аллергических реакций и проявления других иммунопатологических эффектов; наличие примеси нуклеиновых кислот, которая теоретически не исключает возможность интеграции их в геном клеток организма хозяина; отсутствие возможной контаминации вирусами продуктов, полученных из клеток-продуцентов, содержащих эндогенный вирус. При исследовании токсичности лекарственных генно-инженерных препаратов традиционные подходы, используемые для других

МИБП, не всегда применимы в связи с их уникальностью — особенностью структуры и биологических свойств, включающих иммуногенность, плейотропную активность и видовую специфичность. Это касается в первую очередь выбора животных, поскольку видовая и/или тканевая специфичность затрудняет проведение исследования токсичности по стандартной схеме. Исследования препаратов, в частности, МкАТ могут быть проведены только на тех видах животных, клетки тканей которых экспрессируют эпителии, распознаваемые МкАТ, либо ткани которых проявляют перекрестную реактивность с тканями человека. Если соответствующий вид животных отсутствует, используют трансгенных животных, клетки тканей которых экспрессируют человеческий рецептор, или используют гомологичные белки соответствующего вида животных. Оценка потенциальной иммуногенности и иммунотоксичности проводится при испытании токсичности многократного введения препарата. Необходимо контролировать уровень специфических антител, оценивать их влияние на параметры фармакокинетики/фармакодинамики, частоту и тяжесть побочных эффектов, активацию системы комплемента или новые проявления токсичности. Необходимо учитывать возможность развития патологических изменений за счет формирования и отложения иммунных комплексов. Проявление иммунотоксичности может быть следствием изменения экспрессии антигенов на клетках-мишенях, в частности, маркеров активации, что может провоцировать включение аутоиммунных процессов.

Изучение общей токсичности препаратов гопантеновой кислоты

О. И. Авдеева, И. Е. Макаренко,
М. Н. Макарова, М. С. Симановская

ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»,
Санкт-Петербург

Цель. Изучение острой и субхронической токсичности двух препаратов гопантеновой кислоты (ГК) в лекарственной форме сироп 10 %-ный при внутривенном (в/в) введении половозрелым и неполовозрелым крысам.

Методы. При изучении острой токсичности препараты ГК вводили однократно в/в в дозах 300, 3000, 4500, 6000 и 7500 мг/кг (в пересчете на ГК). Во время исследования субхронической токсичности препараты ГК вводили в/в в дозах 5 мл/кг (высшая терапевтическая доза — ВТД), 10 мл/кг и 20 мл/кг. Введение осуществляли 30 дней. На 4-й, 14-й и 30-й дни эксперимента изучали локомоторную активность животных в тесте «Открытое поле». На 31-й день эксперимента забирали кровь из хвостовой вены для анализа клинической патологии и исследования ее по биохимическим показателям.

Результаты. По результатам изучения острой токсичности препараты в пересчете на ГК можно отнести к IV классу малотоксичных веществ по классификации Hodge и Sterner, в лекарственной форме 10 % сироп — к VI классу относительно безвредных веществ. Были обнаружены статистически значимые отличия в значениях LD_{50} в зависимости от возраста животных. Для организма половозрелых животных препараты оказались более токсичны. Также была отмечена четкая тенденция половой неоднозначности в токсичности препаратов. Для самок препараты более токсичны вне зависимости от возраста. Введение препаратов ГК в диапазоне доз 5 – 20 мл/кг существенно влияет на общее состояние, ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональный статус экспериментальных животных. Введение препаратов в дозе 10 и 20 мл/кг уже на 4-й день значительно угнетало двигательную активность и тормозило зоопсихологические функции. В несколько меньшей степени и более поздние сроки указанные негативные изменения наблюдали и при введении препаратов в дозе 5 мл/кг (ВТД!). Кроме того, летальность при введении препаратов в дозах 10 и 20 мл/кг составила 100 %, причиной гибели животных во всех случаях стало угнетение ЦНС, несовместимое с жизнью. Кроме того, после 30-дневного введения препаратов в ВТД отмечены негативные изменения в клинических показателях периферической крови (снижение количества лейкоцитов у животных всех возрастных групп, у половозрелых — уменьшение количества эритроцитов, количества гемоглобина и гематокрита), а также в биохимических показателях (увеличение активности АЛТ).

Выводы. Требуется пересмотр инструкции к медицинскому применению препаратов ГТ, так как высшая терапевтическая доза не может быть равной максимально переносимой.

Синтез и постадийный контроль субстанции кемантана

Н. И. Авдюнина, А. В. Толкачева, Л. Н. Грушевская,
Б. М. Пятин, Р. Ф. Большакова, Н. М. Зайцева,
М. И. Устинова, В. И. Прокофьева

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Разработка способа получения субстанции кемантана (5-гидроксиадамantan-2-она) и методик постадийного контроля его синтеза.

Методы. Контроль производства осуществлен методом ГЖХ на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором и набивной колонкой 1,2 м × 3 мм (Apiezon L (2 % КОН) на Хромосорб N AW), газ-носитель — азот, и методом ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F254 (Merck) в системе гексан — диоксан (5:2). Содержание нитратов и нитритов определено по реакции с раствором дифениламина. Качество кристаллизованного кемантана оценено по показателям внешний вид, растворимость, подлинность (ИК-спектроскопия), потеря в массе при высушивании, нитраты и нитриты, прозрачность, цветность и pH растворов, посторонние примеси (ТСХ), количественное определение (метод оксимирования).

Результаты. Разработан метод получения кемантана, заключающийся в окислении адамантан-2-она смесью концентрированных азотной и серной кислот. Показано, что внесение каталитических количеств нитрита натрия или калия способствует увеличению скорости образования адамантильного катиона и повышению выхода и качества конечного продукта. Реакцию проводят при соотношении реагирующих веществ 1:2,5:18,7:0,2 моля. Конец реакции определяют по относительному содержанию кемантана в реакционной массе (не менее 80 %, ГЖХ). Массу выливают на лед, добавляют карбамид, силикагель, активированный уголь и кипятят до полного разложения комплексов кемантана с азотной кислотой. Кемантан экстрагируют хлороформом из кислого водного раствора. Полноту извлечения определяют с помощью метода ТСХ (содержание кемантана не более 0,05 мг/мл). Выход технического кемантана 70 – 80 %. В техническом кемантане нормируют содержание адамантан-2-она и 2,6-диоксиадамантана (не более 0,5 % и 10 % соответственно, ТСХ) и отсутствие нитратов и нитритов. Технический кемантан очищают кристаллизацией из четыреххлористого углерода, высушивают до постоянного веса при 100 °С. По внешнему виду кристаллизованный кемантан — белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, спирте, хлороформе и ацетоне. 2 % растворы кемантана в воде бесцветны, мутность не превышает эталон I, значение pH составляет от 4,8 до 7,0. Содержание 2,6-диоксиадамантана — не более 2,5 %, примесь адамантан-2-она отсутствует. Потеря в массе при высушивании не превышает 0,5 %. Количественное определение — от 98,5 до 101,0 %.

Выводы. Разработан способ получения субстанции кемантана с выходом целевого продукта 70 – 80 %, разработаны методики постадийного контроля производства субстанции кемантана.

Нефропротективная активность полифенольных комплексов клеточных культур растений при экспериментальном гломерулонефрите

О. В. Азарова, В. М. Брюханов,
Я. Ф. Зверев, В. В. Лампатов

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

При комплексном изучении полифенолов клеточных культур воробейника краснокорневого, незабудочника шелковистого, маакки амурской и марены сердцелистной установлена противовоспалительная, диуретическая, противомикробная активность, а также их воздействие на анти/прооксидантный статус, что опре-

деляет направление исследований в области фармакокоррекции в условиях нефропатологии.

Экспериментальный гломерулонефрит моделировали внутривенным введением беспородным белым крысам нефротоксической сыворотки по модифицированной методике Masugi. Непротективную активность фитокомплексов определяли по их влиянию на мочевую экскрецию белка и маркерных ферментов повреждения нефроцитов. Оценку функционального состояния почек проводили, измеряя суточный диурез и скорость клубочковой фильтрации. Фитокомплексы вводили интрагастрально тридцатидневными курсами в дозах: воробейник — 200 мг/кг, незабудочник — 100 мг/кг; марена и маакия — 50 мг/кг один раз в сутки, начиная с момента введения сыворотки.

Курсовое введение полифенольных комплексов клеточных культур при экспериментальном гломерулонефрите характеризуется улучшением морфофункционального состояния почек: снижением уровня протеинурии и ферментурии, повышением диуретической функции почек, увеличением скорости клубочковой фильтрации. По степени снижения протеинурии, а также последовательности нарастания эффекта фитопрепараты можно расположить в следующем порядке: марена > воробейник > незабудочник > маакия. Стабилизация мембран и ослабление процессов цитолиза клеток почечных канальцев под действием антрахинонов марены, а также олигомеров кофейной кислоты в составе фитокомплексов воробейника и незабудочника обеспечивают снижение экскреции мембрано-ассоциированных маркеров повреждения цитомембран почечного эпителия (щелочной фосфатазы и г-глутамилтрансферазы) и цитозольных ферментов (лактатдегидрогеназы и неспецифических трансаминаз). Коррекция внутрипочечной динамики под действием препаратов марены и воробейника приводит к улучшению фильтрационной функции клубочков и тем самым замедляет прогрессирование поражений почек в условиях экспериментального гломерулонефрита.

Расширение арсенала фитопрепаратов с выраженным антипротеинурическим эффектом за счет новых биотехнологических препаратов редких и эндемичных видов растений открывает дополнительные возможности неспецифической ренопротективной терапии.

Перспективы применения суперпарамагнитных наночастиц магнетита в качестве магнитно-резонансного контрастного средства

А. Г. Аюповджанов, К. М. Старостин, А. В. Семейкин, И. В. Быков, Э. В. Манвелов, В. Ю. Науменко, Н. Л. Шимановский

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Современное развитие нанотехнологий привело к созданию материалов с уникальными физико-химическими, фармакологическими свойствами. Таковыми являются суперпарамагнитные наночастицы магнетита, которые представляют интерес в качестве перспективных магнитно-резонансных контрастных средств (МРКС). Целью данной работы было получение наночастиц магнетита, обладающих суперпарамагнитными свойствами, относительной стабильностью, низкой токсичностью, фармакокинетическим профилем, обеспечивающим их накопление в опухолевых тканях.

Были получены наночастицы сложного оксида железа с помощью модификации реакции Эльмора. В качестве поверхностно-активного вещества, создающего оболочку для кристаллов магнетита, использовалась лимонная кислота. Полученные наночастицы были аттестованы с использованием методов трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и мессбауэровской спектроскопии. Токсичность раствора наночастиц была изучена *in vitro* с помощью МТТ-теста, а также *in vivo* на мышах. Контрастирующие свойства полученных наночастиц изучали методом протонной релаксации, а также у крыс с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Был отработан воспроизводимый метод синтеза наночастиц магнетита, покрытых цитратом, а также отработана методика получения их монодисперсной фракции со средним размером 9,5 нм

(по данным ТЭМ). Анализ токсичности препарата позволил сделать предварительное заключение о биосовместимости полученных наночастиц. Данные мессбауэровской спектроскопии позволили достоверно определить суперпарамагнитное состояние материала выше температуры блокировки. Данные релаксометрии обнаружили эффективное ускорение процессов как продольной (T1), так и поперечной (T2) релаксации. С помощью МРТ показана способность наночастиц контрастировать опухолевые образования.

Полученные наночастицы оксида железа являются перспективным субстратом для создания на их основе эффективного и безопасного МРКС. Современные инструменты и методы нанобиотехнологий позволяют модифицировать поверхность полученных наночастиц, осуществлять их функционализацию и реализовать контроль над их фармакокинетическим поведением.

Влияние экстракта листьев малины обыкновенной на течение острого стресса в эксперименте

С. Г. Аксиненко

ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель. Изучить влияние спиртового экстракта листьев малины обыкновенной на показатели внутренних органов у экспериментальных животных в условиях острого стрессорного воздействия.

Методы. Объект исследования — комплексный сгущенный экстракт спиртовой листьев малины обыкновенной (*Rubus idaeus* L.), полученный согласно требованиям Государственной фармакопеи XI издания (1989). Эксперименты выполнены на мышах линии СВА. Экстракт малины в дозе 1,0 мл/кг (ЭМ), препарат сравнения экстракт родиолы розовой жидкий в дозе 0,5 мл/кг (ЭРР) либо эквивалентный объем воды очищенной в контрольной группе вводили *per os* ежедневно однократно в течение 5 дней, последний раз — за 1 ч до начала стрессогенного воздействия. Для формирования острого стресса использовали модель длительной (в течение 22 ч) иммобилизации. После стресс-воздействия у животных определяли массу и клеточность тимуса и селезенки, массу надпочечников, подсчитывали общее количество изъязвлений на слизистой оболочке желудка. Для определения степени стрессированности организма использовали интегративную шкалу оценки стресса. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили согласно *t*-критерию Стьюдента.

Результаты. Было показано, что в ответ на острое стрессорное воздействие у животных в контрольной группе развиваются выраженная гипотрофия селезенки (на 36 %) и тимуса (на 54 %), гипертрофия надпочечников (на 15 %), гиперемия и многочисленные геморрагические изъязвления на слизистой оболочке желудка. Масса тимуса и селезенки у животных после введения ЭМ были выше, чем в контроле, соответственно в 1,2 и 1,7 раза, количество тимоцитов увеличивалось в 1,5 раза, спленоцитов — в 19,5 раза, нормализовалась масса надпочечников. Гастрозащитное влияние ЭМ реализовалось в достоверном снижении общего числа язвенных деструкций и степени гиперемии слизистой желудка соответственно в 2,2 и 1,6 раза. Введение ЭМ эффективно сохраняло у животных массу тела. В результате уровень стрессированности организма после применения ЭМ оказался в 1,5 раза менее выражен, чем в контрольной группе. Стресслимитирующая активность ЭРР была обусловлена нормализующим влиянием на тимус и надпочечники, а также антиульцерогенной активностью.

Выводы. Экстракт листьев малины обыкновенной обладает выраженной антистрессорной активностью, эффективность которой сопоставима со стресслимитирующим действием экстракта родиолы розовой.

Рациональное использование лекарств — результаты анкетирования специалистов здравоохранения

Э. Г. Александрова, Л. Е. Зиганшина

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Цель. Оценить эффективность образовательных мероприятий по влиянию на знание и отношение специалистов здравоохранения

ния к вопросам рационального использования лекарств и концепции Основных лекарств ВОЗ.

Методы. Проведен анонимный опрос 442 врачей и 283 ординаторов/интернов на базе кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии за 2009–2011 гг. Продолжительность обучения составила от 2 недель (72 ч обучения) до 1,5 месяцев (216 ч обучения). Оценивался исходный уровень знаний и отношения (пре-тест) и результаты обучения с влиянием обучения на знания и отношение (пост-тест). Анкета для опроса состояла из 24 вопросов.

Результаты. Анализ анкет показал, что после проведенного обучения произошло увеличение доли правильных ответов на вопросы о концепции основных лекарств ВОЗ (с $20 \pm 2\%$ до $63 \pm 3\%$). Эффект образовательных мероприятий был незначительным в ответах на вопросы об эффективности внедрения Концепции Основных лекарственных средств (Формулярной системе) и принципов рационального использования лекарств в лечебном учреждении опрошенных ($76 \pm 2\%$ — показатель пре — теста и $83 \pm 2\%$ — показатель пост-теста). $28 \pm 2\%$ респондентов в пре-тесте и $40 \pm 3\%$ респондентов в пост-тесте считали необходимым изменение существующей лекарственной политики в их лечебном учреждении. Врачи — ординаторы и интерны предлагали различные меры по изменению лекарственной политики в стационаре, например, закуп лекарственных средств в стационаре без влияния фармацевтических компаний, наличие в лечебном учреждении жизненно — важных лекарственных средств, а также наличие в больнице врача — клинического фармаколога. Около 10% врачей, отметивших необходимость изменения лекарственной политики в медицинском учреждении, считали, что «мое мнение все равно ничего не значит». $28 \pm 2,01\%$ респондентов в пре-тесте и $21 \pm 2,73\%$ респондентов в пост-тесте в качестве источника информации используют информацию от медицинских представителей. Около трети врачей-ординаторов ($29 \pm 3\%$) ординаторов используют в качестве источника информации сведения с последней конференции в начале обучения и около $10 \pm 6\%$ опрошенных ординаторов — в конце обучения.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности циклов обучения по клинической фармакологии. Обучение должно быть регулярным в процессе профессиональной деятельности специалистов здравоохранения и должно быть обращено к вопросам продвижения лекарств и навыкам его критической оценки.

Изучение противовоспалительных свойств ноопепта в реакции воспаления на конканавалин А

С. В. Алексеева

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучение действия нейропротективного препарата ноопепта на динамику изменения уровня цитокинов и клеточный состав экссудата в реакции воспаления на конканавалин А (Кон А) у мышей.

Методы. Ноопепт (5 мг/кг) и препараты сравнения диклофенак (10 мг/кг) и лоратадин (1,3 мг/кг) вводили мышам самцам линии СВА внутрибрюшинно (в/б) за 1 ч до субплантарного (в подушечку задней стопы) введения Кон А (20 мкл раствора в концентрации 5 мг/мл). Через 1 ч после введения Кон А осуществляли забор крови, определяли массу лап и подсчитывали индекс реакции воспаления (ИР). Было также изучено влияние ноопепта, кларитина и диклофенака на клеточный состав экссудата стоп. Наличие воспалительной реакции определяли с помощью частотного анализа количества нейтрофилов. Значимость различий между группами определяли с помощью метода точной вероятности Фишера, учитывая множественность сравнений. Исследование концентрации цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-10, IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-17, IFN- γ , GM-CSF) в сыворотке крови проводили на проточном лазерном цитометре EPICS XL 4color, с помощью метода FlowCytomix mouse Th1/Th2 10plex, согласно протоколу фирмы производителя. Для оценки достоверности полученных результатов использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA; *post-hoc*: Fisher LSD test).

Результаты. Ноопепт значимо подавлял ИР через 1 ч после субплантарного введения Кон А в 2 раза, диклофенак в 2,7 раза,

лоратадин через 1 ч подавлял реакцию воспаления на 84,3%. Ноопепт и кларитин, в отличие от диклофенака, статистически значимо уменьшали на 75% количество животных с выраженной воспалительной реакцией, определяемой по содержанию нейтрофилов в экссудатах опытных лап по сравнению с контрольными. Введение Кон А вызывало через 1 ч увеличение в 15,5 раз содержания IL-6 в сыворотке крови мышей по сравнению с интактными животными. Введение ноопепта вызывало достоверное подавление уровня провоспалительного цитокина IL-6 в 1,8 раза, диклофенак подавлял уровень IL-6 в 2,8 раза, лоратадин не подавлял уровень IL-6.

Выводы. Ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт подавляет острое экссудативное воспаление на Кон А, миграцию нейтрофилов в зону воспаления и уровень IL-6, что возможно является одним из механизмов его нейропротективного действия.

Фармакологический анализ влияния прямого и дистантного прекодиционирования на микроциркуляцию в печенной паренхиме в условиях ее ишемии и реперфузии

С. А. Алехин¹, М. В. Покровский², Д. И. Колмыков¹, И. Н. Должикова², Л. В. Иванова¹

¹ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Курск;

²Институт постдипломного медицинского образования Белгородского государственного университета, Белгород

Цель. Исследование влияния ишемического прямого и дистантного прекодиционирования на микроциркуляцию в печени при ее глубокой ишемии и реперфузии в условиях блокады АТФ зависимых калиевых каналов глибенкламидом.

Методы. Эксперимент выполнен на самках белых крыс линии Wistar одного возраста массой 250–280 г, содержащихся в стандартных условиях, которые были распределены на 3 группы по 20 животных. Уровень микроциркуляции определяли методом лазердоплероскопической флоуметрии в перфузионных единицах (ПЕ). Глубокую ишемию ткани печени воспроизводили пережатием гепатодуоденальной связки на 30 мин. Прямое ишемическое прекодиционирование (ИПК) осуществляли пережатием гепатодуоденальной связки на 10 минут, а дистантное ишемическое прекодиционирование (ДИПК) — наложением жгута на верхнюю треть бедра на 10 мин.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что исходный уровень микроциркуляции в печени составляет $850,48 \pm \pm 19,75$ ПЕ, уменьшаясь при глубокой ишемии в течение 3 минут до недетектируемых величин и нарастая до $56,79 \pm 5,55$ ПЕ к первой минуте реперфузии. К 15-й минуте микроциркуляция была на уровне $340,07 \pm 39,92$ ПЕ, падая до $137,14 \pm 5,62$ ПЕ к 30-й минуте реперфузии. При ИПК перфузия после эпизода 30-минутной ишемии была на уровне $118,09 \pm 17,43$ ПЕ, нарастая на 15-й минуте до $350,71 \pm 33,47$, а на 30-й минуте до $451,48 \pm 25,80$. ДИПК приводило к росту перфузии ткани на первой минуте реперфузии до $98,02 \pm 8,44$ ПЕ, на 15-й минуте до $312,16 \pm 12,60$ ПЕ, а на 30-й до $419,84 \pm 19,33$ ПЕ, что достоверно отличается ($p \leq 0,05$) от контрольной группы. Применение глибенкламида в дозировке 5 мг/кг приводило к отмене действия ИПК, так перфузия составила $58,31 \pm 5,09$; $331,72 \pm 18,32$ и $149,50 \pm 11,7$ на сроках первой, 15-й и 30-й минуты реперфузии соответственно.

Выводы. Таким образом, прямое и дистантное ишемическое прекодиционирование оказывает положительное влияние на показатели объемной микроциркуляции в печени при ишемии и реперфузии.

Новый подход к правильному выбору лекарственного средства для лечения пациента

Н. А. Аликина, А. А. Пантюхин, Н. Д. Потемкин, А. Н. Попов, Е. Л. Малиновская

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития РФ, Пермь

Цель. Создать новый подход к выбору лекарственного препарата, который соответствует стандартам лечения и учитывает мно-

гочисленные факторы, определяющие правильность назначения лекарства.

Методы. Информационные технологии прочно вошли в деловую жизнь фармацевтических предприятий и составляют одну из важнейших ее частей. Данная программа составлена с учетом последних достижений в информационных технологиях. Данными, которыми будет оперировать программа при подборе препарата (обработаны и заложены в программу) являются: Государственный реестр лекарственных средств, Формулярные статьи, Аннотации по применению препаратов, Национальные стандарты оказания медицинской помощи, Международный классификатор болезней Десятого пересмотра с синонимами диагнозов, Анатомо-терапевтическо-химический классификатор лекарственных препаратов и др.

Результаты. Существует огромное количество лекарственных средств. Каждое лекарство имеет показания и противопоказания. Для многих лекарств определены взаимодействия и несовместимости с другими лекарствами. Стандарты лечения лекарствами созданы для определенного заболевания. Пациент, как правило, имеет несколько заболеваний, поэтому лечение предполагает прием как минимум, 3 – 5 препаратов. Врачу, которому на прием пациента отводится 10 – 15 мин, необходимо учесть все эти факторы и сделать правильный выбор препарата. Возрастает риск врачебных ошибок. Впервые, при назначении медикаментозного лечения, у врача появляется возможность выбрать препарат в соответствии с концепцией рационального использования лекарственных средств, и с учетом сопутствующих заболеваний у данного пациента, свойств препаратов, назначенных для их лечения; взаимодействия и несовместимости этих лекарств с теми препаратами, которые назначает врач; основных показателей крови; возрастных ограничений; применения при беременности; вредных привычек.

Выводы. Данная программа дает возможность ускорить принятие единственно правильных врачебных решений, снизить количество врачебных ошибок, улучшить качество медицинского обслуживания пациентов.

Зачем наркоманы заходят в аптеку?

Н. А. Аликина, Р. Д. Софронов, А. В. Владимирова

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития РФ, Пермь

Цель. Провести анализ причин посещения аптек наркоманами.

Методы. Были проанализированы данные выпускников фармацевтической академии, работающих в аптеках города и постоянно сталкивающихся с наркоманами.

Результаты. Аптека уже давно стала пристанищем для наркоманов. Что же может купить наркоман в аптеке и для чего? В аптеке без рецепта можно купить такие, содержащие кодеин препараты, как «Терпинкод», «Нурофен плюс», «Солпадеин», «Коделак», «Седалгин нео» и пр. Из кодеина можно легко получить дезоморфин в домашних условиях. В среднем, доза обходится в 300 рублей, что значительно дешевле героина. Данный фактор обеспечивает дезоморфину колоссальную популярность. Он завоевал 25 % рынка всех наркотических средств, уступая только героину. По официальным данным ФСКН России, употребление дезоморфина, получаемого из кодеинсодержащих медицинских препаратов, в настоящее время распространено в 12 регионах Российской Федерации. Новым («увлечением») наркоманов является Триган-Д. Этот комплексный препарат содержит дицикловерина гидрохлорид (20 мг) и парацетамол (500 мг). При приеме таблеток «Триган-Д» наступает спутанность сознания, невозможность сосредоточиться на чем-либо, мысли забываются буквально через 3 – 5 с, возникает юг галлюцинации. Препарат Трамадол в настоящее время стал «молодежным наркотиком». Трамадол — синтетический опиатный наркотик, вызывающий зависимость и при передозировке — смерть наркоманов. Туссин Плюс, состоящий из вещества декстрометорфан. ДХМ в малых дозировках опьяняет, а в больших, имеет сильный психостимулирующий эффект, похожий на кетамин. Нафтизин применяется как растворитель и средство, пролевающее действие наркотика. Тропикамид вызывает эйфорию и галлюцинации, может применяться в комбинации с героином и другими сильными наркотиками. Лекарственные средства, содержащие эфедрин и псевдоэфедрин (бронхолитин, кафетин колд)

применяются для синтеза наркотиков группы амфетамина. Флуоксетин (прозак) усиливает действие марихуанны. Цикломед вызывает галлюцинации, его капают в нос. Это список можно продолжить. «Метадоновая программа» не помогает бороться с наркоманией в стране. Метадон в десять раз сильнее, чем героин и трамалгин. И чтобы «спрыгнуть» с метадона, нужно переходить обратно на героин и только тогда уже пытаться завязать с наркотиками. Наркоманы не только не излечиваются от зависимости, но и благополучно совмещают метадон с другими тяжелыми наркотиками.

Выводы давно уже должны сделать соответствующие органы власти.

Экспериментальные исследования влияния различных лекарственных форм (сиропа и настоя) травы звездчатки средней на диурез

Н. А. Аликина, Е. А. Хволис,

Т. А. Юшкова, Е. Л. Малиновская

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития РФ, Пермь

Целью данного исследования явилось изучение влияния различных лекарственных форм (сиропа и настоя) травы звездчатки средней на диурез у экспериментальных животных.

Методы. Определение диуретической активности сиропа и настоя из травы звездчатки средней проводили следующим образом. Крыс подвергли водной нагрузке в объеме 5 мл воды в перерасчете на 200 г массы тела животного. Затем различным группам крыс перорально, в дозах 17 мл/кг вводили с помощью зонда сироп и настой травы звездчатки средней (1:5). На пике действия изучаемых препаратов животных помещали в воронкообразные коллекторы. Сбор мочи осуществлялся в течение 5 ч с момента введения воды и препаратов. Кроме того, каждый ч фиксировали объем выделяемой мочи в каждой группе животных.

Результаты. В контрольной группе животных объем выделенной мочи за 5 ч в среднем составил $4,5 \pm 0,9$ мл; при введении сахарного сиропа травы звездчатки средней — $2,8 \pm 0,5$ мл; водного настоя — $8,0 \pm 0,7$ мл. Полученные результаты достоверно отличались от контроля. Настой травы звездчатки проявил выраженное мочегонное действие уже через 20 мин после перорального введения, максимум действия проявилось в течение первого часа эксперимента. В контрольной группе животных максимальное действие наступило к концу 5 ч эксперимента. Если в первый час в контрольной группе животных объем мочи в среднем составил 0,6 мл, то при введении настоя — 4,8 мл. Сахарный сироп травы звездчатки средней не проявил мочегонного действия, и более того, задерживал выделение воды, что вероятно, связано с уменьшением всасывания действующих компонентов растения, в том числе электролитов из желудочно-кишечного тракта, а также за счет того, что сахар, возможно, связывает многие химические соединения за счет активных частей своей молекулы.

Выводы. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства сиропа и настоя травы звездчатки средней существенно отличаются друг от друга. Настой травы звездчатки средней проявил мочегонное действие. Эффективность мочегонного действия настоя травы звездчатки средней превысила данные контрольной группы животных в 1,8 раза. В условиях нашего опыта сироп травы звездчатки средней не проявил фармакологического эффекта. В заключении следует отметить, что не всегда оправдано изготовление такой лекарственной формы, как сироп.

Моноклональные антитела — современные лекарственные препараты нового поколения

Н. А. Алпатова, Ж. И. Авдеева, А. К. Яковлев

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В России зарегистрированы и успешно применяются зарубежные лекарственные препараты на основе МкАТ. Активным компонентом в них являются генно-инженерные белки — иммуноглобулины (Ig) или их фрагменты, продуцируемые одним клоном клеток, характеризующиеся определенной специфичностью. Раз-

работаны химерные, гуманизированные и чисто человеческие МкАТ. В химерных АТ переменные домены тяжелых и легких цепей IgG человека замещены соответствующими доменами IgG мыши или крысы, определяющие антигенную специфичность АТ. В чисто человеческих или гуманизированных МкАТ последовательности мышиных Ig отсутствуют или представлены тремя короткими гиперпеременными последовательностями переменных доменов (участки, определяющие комплементарное связывание — CDRs). С целью повышения эффективности и специфичности воздействия на «целевую мишень» препараты МкАТ модифицируют путем включения радиоактивной метки, конъюгации с токсином, цитостатиками, соединения с веществом, обеспечивающим достижение «мишени», связывания двух или трех молекул АТ или их производных для создания препарата с двойной или тройной специфичностью и т.п. Для лечения *онкологических* заболеваний используют Герцептин (трастузумаб) — АТ к рецептору HER-2 на опухолевых клетках; Мабтера (ритуксимаб) — химерные МкАТ к CD20 на пре-В- и В-Лф; Кэмпас (алемтузумаб) — АТ к CD52 на мембране нормальных и малигнизированных В- и Т-Лф; Эрбитукс (цетуксимаб) — химерные МкАТ, Вектибикс (панитумумаб) — АТ, блокирующие активацию рецептора эпидермального фактора роста; Авастин (бевацизумаб) — АТ, специфичные к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). Для лечения *аутоиммунных* заболеваний используют Ремикейд (инфликсимаб) — химерные МкАТ и Хумира (адалимумаб) — АТ, специфичные к фактору некроза опухолей альфа (TNF α) человека; Оренсия (абатацепт) — димерная молекула, состоящая из внеклеточного домена CTLA-4 (CD 152) и модифицированного Fc фрагмента IgG1 человека; Энбрел (этанерцепт) — димерная молекула, состоящая из рецептора TNF и Fc фрагмента IgG1 человека; Актемра (тоцилизумаб) — АТ к рецептору ИЛ-6. В *трансплантологии* для профилактики и лечения реакции отторжения используют Симулект (базиликсимаб) — химерные МкАТ и Зенапакс (дакликсимаб) — АТ к б-цепи рецептора ИЛ2 (CD25). Для лечения *инфекционных, аллергических и других заболеваний* используют Синагис (паливизумаб) — АТ специфичные к эпитопу А антигена белка взаимодействия (F-белка) респираторного синцитиального вируса; Ксолар (омализумаб) — АТ специфичные к IgE человека; Луцентис (ранибизумаб) — АТ специфичные к VEGF. Механизм действия препаратов МкАТ включает антители- и комплементзависимую цитотоксичность, блокаду рецепторов факторов роста, стимуляцию фагоцитоза опухолевых клеток, индукцию апоптоза, блокаду формирования новых сосудов, ингибирование проявлений биологически активных цитокинов и др.

Антиметастатики растительного происхождения в экспериментальной терапии опухолей

Е. Н. Амосова, Е. П. Зуева, Т. Г. Разина, С. Г. Крылова
ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Целью настоящего исследования явился экспериментальный поиск препаратов с антиметастатическими свойствами, повышающих эффективность хирургических и химиотерапевтических методов лечения.

Эксперименты проведены на беспородных и линейных мышках и крысах с перевиваемыми опухолями (карциномой легких Льюис, меланомой В-16, раком легкого-67, лимфосаркомой Плисса). В исследованиях использовали экстракты, изготовленные методом перколяции, созданные по оригинальным технологиям и официальные препараты из растений. Для проведения цитостатической терапии использовали циклофосфан (ЦФ).

В результате скрининговых исследований выявлены экстракты, обладающие антиметастатической активностью: бадан тихоокеанский, бархат амурский, виноград черный, водяника черная, дудник даурский, календула лекарственная, левзея сафлоровидная, леспедеца двуцветная, лопух войлочный, маклея мелкоплодная, облепиха крушиновидная, орех маньчжурский, подорожник большой, родиола розовая, секуринга полкустарниковая, солодка голая, чистотел большой, шлемника байкальский. При их введении животным с опухолью наблюдалось снижение частоты метастазирования и количества метастатических узлов в легких либо одного из названных показателей. Показана возможность увеличения антибластомного действия цитостатика при включении в схе-

му лечения экстрактов левзея сафлоровидной, облепихи крушиновидной, одуванчика лекарственного, осины обыкновенной, препарата подорожника и глицирама. Экстракт левзея сафлоровидной, препарат подорожника и глицирам ослабляли токсическое действие ЦФ на клетки белой крови, а экстракт одуванчика лекарственного снижал повреждающее влияние ЦФ на клетки красной крови. Высокую антиметастатическую активность при хирургическом удалении опухоли обнаружили экстракты бадана тихоокеанского, левзея сафлоровидной, облепихи крушиновидной, одуванчика лекарственного, осины обыкновенной, препарат подорожника и глицирам, введение которых оперированным животным приводило к снижению частоты метастазирования, количества и площади метастазов. Доказано, что антиметастатическая активность экстракта из облепихи крушиновидной и препарата подорожника связана с их влиянием на нейроэндокринную и иммунную системы организма.

Определена группа препаратов с антиметастатическими свойствами и средства, повышающие эффективность цитостатического и хирургического лечения, что является основанием для изучения возможности использования препаратов растительного происхождения в дополнительной терапии больных с опухолями.

Особенности адаптогенного действия растительных препаратов в эксперименте

Л. И. Андреева¹, А. А. Бойкова¹, А. А. Быкова¹,
С. А. Вискова¹, А. Г. Кудяшева², В. В. Володин²

¹ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург;

²Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар

Цель. Оценка воздействия сертифицированных по активным компонентам экстрактов из плодов лимонника китайского, корней и корневищ родиолы розовой и вегетативных частей серпухи венценосной (серпистен) на поведение и физическую адаптацию грызунов, в качестве критерия клеточной адаптации определить содержание в тканях белков стресса семейства 70 (БТШ70).

Методы. После курсового внутрижелудочного введения препаратов исследовали поведенческие реакции самцов беспородных белых мышей и самцов крыс Вистар в тестах открытое поле, поднятый крестообразный лабиринт. Определяли время принудительного плавания грызунов с грузом 6 % от массы тела. В образцах печени, левого желудочка сердца, гиппокампа и почки методом Western blotting определяли содержание двух белков БТШ70: индуцибельного Hsp70 и конститутивного Hsc70.

Результаты. Курсовое введение мышам лимонника в ежедневных дозах 4,8 и 16 мг/кг выявило увеличение двигательной активности и эмоциональности, наиболее выраженные при коротком 5-дневном курсе введения лимонника в дозе 16 мг/кг. Превышение минимальной дозы экстракта плодов лимонника 4 мг/кг, либо удлинение курса не увеличивают время принудительного плавания мышей с грузом. Недельный курс лимонника во всех дозах приводит к увеличению содержания в тканях крыс обоих белков стресса семейства 70. В отличие от лимонника курсовое введение крысам родиолы ежедневно в дозах 20, 40 и 80 мг/кг выявило увеличение эмоциональности животных, остальные параметры поведения не изменялись. Увеличения времени плавания животных с грузом не наблюдали. Недельное введение крысам родиолы приводило к увеличению содержания только конститутивного Hsc70 в печени; двухнедельное введение — увеличению индуцибельного Hsp70 и конститутивного Hsc70 в печени, гиппокампе и левом желудочке сердца. При курсовом введении крысам серпистена в суммарных дозах от 5 до 50 мг/кг увеличение двигательной и исследовательской активности наблюдали при меньших дозах. Максимальная доза серпистена не увеличивает времени плавания крыс с грузом до утомления.

Выводы. Препараты растений-адаптогенов по-разному влияют на поведение и физическую адаптацию грызунов. Все препараты инициируют процессы срочной клеточной адаптации (Hsp70) и адаптации, связанной с активацией энергетических и пластических процессов (Hsc70). Адаптационные процессы имеют свои особенности в зависимости от растения — источника препарата и используемых доз. Работа частично поддержана по гранту Президиума УрО РАН (12-П-4-1023).

Новый анксиолитик афобазол избирательно снижает тревожность у стресс-чувствительных мышей с пониженным уровнем метаболизма дофамина

Э. А. Андриянова, Х. Бехли, О. А. Бунеева, А. Е. Медведев, Х. К. Терингер, К. Т. Вотьяк, В. С. Кудрин

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Афобазол демонстрирует избирательную анксиолитическую активность у животных, чувствительных к стрессу; механизм этой избирательности остается невыясненным.

Методы. Тест приподнятого лабиринта, микродиализное определение внеклеточного уровня моноаминов, определение активности МАО у мышей линий Balb/c и C57Bl/6N при действии афобазола.

Результаты. У мышей линии Balb/c афобазол увеличивает число входов открытые рукава приподнятого лабиринта, а у мышей линии C57Bl/6N не подавляет характеристического ответа на стресс. Мы обнаружили, что специфичность действия афобазола может определяться различиями моноамнергической нейротрансдачи между этими линиями мышей. Базальный уровень активности МАО-В был ниже у мышей Balb/c линии, в то время как линии не различались по уровню активности МАО-А. Базальный уровень внеклеточного дофамина в префронтальной коре был также понижен у мышей линии Balb/c. Стресс, вызванный тестированием животного в открытом поле, сопровождался повышением внеклеточного уровня дофамина только у мышей линии Balb/c. Увеличение во внеклеточном содержании ДОФУК определялись различиями в активности МАО-А и МАО-В. Афобазол снижал внеклеточное содержание ДОФУК, однако величина снижения была специфична линии мышей. Ингибирующее МАО действие афобазола было подтверждено в тесте *in vitro*.

Выводы. Предполагается, что усиление фазического уровня дофамина в префронтальной коре при действии афобазола может определять увеличение уровня внимания и таким образом способствовать анксиолитическому эффекту препарата.

Конкурирующие механизмы регуляции двигательной активности на новой модели синдрома гиперактивности с пониженным вниманием

Э. А. Андриянова, И.-Ч. Иен, К. Т. Вотьяк
Max-Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany

Цель. Механизмы парадоксального действия амфетамина при лечении синдрома гиперактивности с пониженным вниманием, а так же при терапевтической интервенции гиперактивности в моделях этого заболевания, остается невыясненным. Определение механизмов парадоксального успокаивающего эффекта амфетамина позволило бы сформировать новый подход к лечению заболевания, сопряженный с меньшим риском развития зависимости и токсического повреждения мозга.

Методы. После фенотипической валидации новой модели гиперактивности, линии инбредных мышей с низким уровнем тревожности (LAB, low anxiety behaviour mice), в тесте приподнятого лабиринта, проводилось фармакологическое сканирование в тесте открытое поле с учетом вовлечения возможных механизмов физиологической регуляции моторной активности.

Результаты. Направленная селекция по выделению линии мышей с низким уровнем тревожности привела к появлению нового фенотипического признака, спонтанной и индуцированной новизной гиперактивности. Важно отметить, что популяция разделилась на две под-популяции, различающиеся величиной гиперактивности в тесте открытое поле. Амфетамин вызывал стойкое снижение двигательной активности у обеих под-популяций LAB мышей. Метилфенидат (10 мг/кг) и пароксетин (10 мг/кг) селективно снижали активность только у мышей с экстремально высокой моторной активностью. Ингибитор 5-3Ф1Б рецепто-

ров WAY100135 не предотвращал эффекта амфетамина на двигательную активность. Среди других веществ селективно снижающих гиперактивность у LAB мышей были агонисты 5-HT_{1A/1B} рецепторов и ингибиторы ГСК3β, хлорид лития, 100 мг/кг, и ФДЗД8,20 мг/кг. Блокатор NMDA рецепторов МК-801, 0,3 мг/кг, частично предотвращал действие амфетамина, в то время как не влиял на снижающее моторную активность влияние ингибиторов ГСК3β.

Выводы. Можно предположить, что действие амфетамина имеет два компонента, один из которых зависит от активации ионотропных глутаматергических рецепторов, а другой определяется ингибированием ГСК3β. Вероятно, что второй компонент опосредуется активацией пресинаптических рецепторов серотонина.

Противоэпилептический и нейропротекторный эффекты кортексина при моделировании хронической судорожной активности методом пентилентетразолового киндлинга

В. А. Аниол¹, Н. А. Лазарева¹, Ю. В. Мусеева¹, М. В. Онуфриев¹, М. С. Попова¹, М. Ю. Степаничев¹, А. О. Тишкина¹, А. А. Яковлев¹, Ю. А. Новицкая², О. К. Гранстрем², Н. В. Гуляева¹

¹ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва;

²ООО «Герофарм», Санкт-Петербург

Эпилепсия занимает одно из первых мест в мире по частоте встречаемости среди неврологических заболеваний. Эпилепсия является хроническим заболеванием и нередко сопровождается дегенерацией и гибелью клеток мозга. В связи с этим комплекс терапевтических мер при эпилепсии включает в себя не только профилактику повторных судорожных приступов, но и повышение устойчивости ткани мозга к повреждающему действию судорожной активности. Одним из перспективных направлений в данной области является исследование нейропротекторных свойств пептидных препаратов, полученных из ткани мозга (нейропептидов). Целью данной работы было изучение противоэпилептических и нейропротекторных свойств препарата кортексин, представляющего собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций мозга крупного рогатого скота.

Были проведены экспериментальные исследования противо-судорожных и нейропротекторных эффектов кортексина в различных дозах (0,015 мг/кг, 0,15 мг/кг и 1,0 мг/кг) и при различных способах введения (внутрибрюшинно в виде раствора или интраназально в комплексе с наночастицами) на модели хронической судорожной активности у крыс. В работе была использована модель хронических экспериментальных судорог, вызванных введением химического конвульсанта пентилентетразола (ПТЗ) — пентилентетразоловый киндлинг.

В результате исследования было обнаружено, что при моделировании хронической судорожной активности кортексин оказывал противосудорожное действие (преимущественно в дозе 1,0 мг/кг). Этот противосудорожный эффект проявлялся как в увеличении длительности латентного периода развития судорожной активности, так и, в ряде случаев, в снижении силы судорог. Хроническая судорожная активность при длительном введении ПТЗ сопровождалась снижением нейрональной плотности в различных полях гиппокампа. Было обнаружено, что кортексин (в дозах 0,015 мг/кг и 0,15 мг/кг) может предотвращать уменьшение нейрональной плотности в поле СА4 и зубчатой фасции гиппокампа.

Таким образом, на модели экспериментальной хронической судорожной активности были выявлены противосудорожный и нейропротекторный эффекты кортексина.

Новый синтетический аналог N-концевого фрагмента ноцицептина Phe-Gly-Gly-Phe-Val-Gly-Pro: регуляция болевой чувствительности при стрессе

П. К. Анохин¹, Н. Ю. Сарычева¹, Е. А. Иванова¹, В. А. Дубынин¹, Л. А. Андреева², Н. Ф. Мясоедов²

¹Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва;

²ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва

Ноцицептин — эндогенный лиганд «орфанового» опиоидного рецептора (NOP) и его синтетические аналоги привлекают большое внимание исследователей как перспективные средства коррекции целого ряда нарушений функций центральной нервной системы (тревога, депрессия, болезни зависимости, болевые синдромы различного генеза и др.). Целью настоящего исследования было изучение влияния синтетического аналога N-концевого фрагмента ноцицептина Phe-Gly-Gly-Phe-Val-Gly-Pro (FGGF-VGP) на пороги болевой чувствительности в условиях эмоционального стресса.

В работе использованы половозрелые (2,5 месяца) крысы-самцы линии Вистар, полученные из питомника «Столбовая» Московской обл. Экспериментальные процедуры соответствовали требованиям комиссии МГУ по биоэтике. N-концевой фрагмент ноцицептина Phe-Gly-Gly-Phe-Val-Gly-Pro (FGGF-VGP) синтезирован в Институте молекулярной генетики РАН. Для определения порогов болевой чувствительности в работе были использованы тесты «горячая пластина» («hot-plate», Ugo Basile, 54 °C) и «отдергивание хвоста» («tail-withdrawal», 54 °C). После измерения фоновых порогов болевой чувствительности животные опытной группы ($n = 10$) получали внутривенную инъекцию FGGF-VGP в дозе 1 мг/кг, контрольные ($n = 10$) — инъекцию растворителя. Через 10 мин животные помещались в тесные домики на 45 мин. Пороги болевой чувствительности регистрировались в точках «0», «15» и «40» мин после начала иммобилизации («tail-withdrawal») и сразу после возвращения в домашнюю клетку («hot-plate»).

У опытных животных на фоне введения FGGF-VGP стресс-вызванная анальгезия была менее выражена по сравнению с контрольной группой. После прекращения иммобилизации у опытных животных пороги болевой чувствительности были достоверно снижены, т.е. наблюдался выраженный феномен гипералгезии. В отдельной серии экспериментов было показано, что в отсутствие стресса FGGF-VGP не изменял пороги болевой чувствительности в тестах «hot-plate» и «tail-withdrawal» как при однократном введении в дозе 1 мг/кг, так и при хроническом введении (в течение 5 дней, один раз в сутки).

Таким образом, эффекты системного введения FGGF-VGP, обнаруженные на фоне иммобилизации, а именно — подавление стресс-вызванной анальгезии и выраженная гипералгезия, сходны с эффектами самого ноцицептина при его внутримозговом введении.

Дексаметазониндуцированная глаукома (на примере клинических случаев) в Кыргызстане

Д. А. Арапбаева, У. М. Тилекеева

Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек

Лекарственные средства (ЛС) могут служить этиологическим фактором поражения органа зрения, который наиболее трудно доказуем, сложно поддается лечению при продолжающемся приеме ЛС в качестве базисной терапии. Кортикостероиды могут повышать ВГД, вызывать прогрессирующую атрофию зрительных нервов, приводить к слепоте.

Один из эффективных путей предупреждения лекарственных осложнений — пострегистрационный мониторинг за побочными реакциями ЛС.

Цель. Выявление, анализ офтальмотоксичности при местном применении дексаметазона.

Методы. Регистрация случаев неблагоприятного исхода по обращаемости больных к офтальмологу. Возраст больных — юношеский. Фармакологический анамнез: длительное, бесконтрольное, в большей части самолечение дексаметазоном местно в виде капель. Диагноз, по поводу которого назначен дексаметазон —

«Весенне-летний катар, смешанная форма». Сопутствующая патология — нет, семейный анамнез не отягощен.

Результаты. 1 — слепота обоих глаз, инвалид 1 группы; 5 — инвалиды 2 группы по зрению. Клинический случай. Больная 1987 г.р. длительное время постоянно закапывала несколько раз в день дексаметазон. Впервые обратилась в 2004 г. с жалобами на зуд, покраснение, боли в глазах, головные боли, слепоту левого глаза, низкое зрение правого глаза. При осмотре: VD = 0,04 – 0,05 с-4,0 = 0,08 экстремично, VS = счет пальцев у лица, ВГД правого глаза = 36, левого глаза = 29, поле зрения — полное выпадение с носовой стороны правого глаза. По поводу вторичной глаукомы оба глаза прооперированы в апреле 2004 г. Состояние глаз не улучшалось, сохранялся зуд, покраснение, боли в глазах, головные боли. Прогрессировало снижение зрения правого глаза, слепота левого глаза. В 2004 г. больная оформила 1-группу инвалидности. Очередной раз больная поступает 09.06.2005 г. с теми же жалобами. 10.07.2005 г. прооперирована повторно по поводу некомпенсированной вторичной глаукомы (в качестве симптоматического вмешательства, для устранения головной боли и боли в глазах, улучшения качества жизни) проведена глубокая склерозэктомия правого глаза.

Выводы. Необходим строгий фармаконадзор при приеме дексаметазона, повышение уровня информированности пациентов о офтальмотоксичности и улучшение знаний офтальмологов и фармацевтов по ПР ЛС.

Церебропротекторная активность форзиции промежуточной

А. В. Арльт, В. С. Давыдов, Р. Е. Чуклин, М. Н. Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Цель. Фармакологическое исследование бутанольной и этилацетатной фракций водного экстракта из листьев форзиции промежуточной.

Методы. Исследование проводили на белых крысах линии Вистар массой 250 – 280 г. Объектом исследований выбрана форзиция промежуточная, в листьях которой обнаружены фенокохислоты (кофейная, феруловая, хлорогеновая), флавоноиды (рутин, кверцетин и др.). Методом водородного клиренса изучено влияние бутанольной и этилацетатной фракции водного экстракта из листьев форзиции промежуточной на динамику изменения объемной скорости мозгового кровотока (ОСМК). Системное артериальное давление (САД) регистрировали в общей сонной артерии. Рассчитывали показатель сопротивления сосудов мозга (ССМ). В качестве наркоза использовали хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы животного. Проведено 3 серии экспериментов с использованием по 8 крыс в каждой группе. В первой серии (контрольная группа крыс) животным внутривенно вводили физиологический раствор. Вторая и третья группы животных получали соответственно бутанольную и этилацетатную фракции водного экстракта из листьев форзиции промежуточной, предварительно растворенные в воде, в дозе 50 мг/кг.

Результаты. Выявлено, что в контрольных опытах, исходные значения ОСМК и САД, были соответственно равны: $113,5 \pm 3,5$ мл/100 г/мин, $121,0 \pm 1,7$ мм рт.ст. Введение бутанольной и этилацетатной извлечений водной фракций форзиции промежуточной снижало уровень ОСМК с 5 по 120 мин эксперимента в среднем на 25 – 30 %, САД на 15 – 25 %. Эффект сохранялся на протяжении всего периода опыта. ССМ повышалось в среднем на 25 – 30 %.

Выводы. Исследуемые фракции водного экстракта из листьев форзиции промежуточной снижали ОСМК, САД и повышали ССМ, что указывает на перспективность изучения при таких патологических состояниях, как мигрень и профилактика отека мозговой ткани.

Влияние фенотропила в виде суппозиториев на церебральную гемодинамику

А. В. Арльт, Г. М. Оганова, М. Н. Иващев,
Т. А. Лысенко, А. М. Куянцева, А. В. Сергиенко,
Е. Е. Зацепина, И. А. Савенко, К. Х. Саркисян,
М. П. Ефремова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия,
Пятигорск

Цель. Изучение влияния фенотропила (в виде суппозиторий) на изменение объемной скорости мозгового кровообращения и артериального давления в сравнении с контрольными опытами в условиях экспериментальной нормы.

Методы. Эксперименты проводили на белых крысах-самцах (всего 24 животных). Для изучения биологической активности использовали суппозитории с фенотропилом. Для сравнения использовали контрольную группу животных. Изучали объемную скорость мозгового кровотока (ОСМК) с помощью метода водородного клиренса. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы MS Excel. Результаты в таблицах представлены в виде средних величин с доверительным интервалом ($M \pm m$) или среднеквадратичным отклонением. Учитывая литературные данные и LD_{50} , использовали следующие дозы фенотропила: (25 и 5 мг/кг). Контролем являлось введение суппозиторий с индифферентным веществом (масло какао) в эквивалентном объеме. Суппозитории с фенотропилом вводили после записи исходных данных. Объемную скорость МК регистрировали методом водородного клиренса с помощью платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса в области стока синусов. Системное артериальное давление (САД) измеряли прямым методом.

Результаты. При введении суппозиторий с индифферентным веществом достоверного изменения мозгового кровотока в течение исследуемого периода не наблюдали. При регистрации внешних параметров состояния животных, следует отметить, что у животных отмечалось поверхностное учащенное дыхание, нормализующееся к началу эксперимента. По литературным данным степень абсолютной биодоступности фенотропила при внесосудистых способах его введения составляет 100 %. Суппозитории с фенотропилом в дозе 25 мг/кг достоверно повышают объемную скорость мозгового кровотока (в среднем на 10 – 15 %) с 15-й минуты до конца эксперимента; в дозе 50 мг/кг повышение МК более значимо (в среднем на 20 – 25 %) в сравнении с контрольной группой животных. Суппозитории с фенотропилом в дозах 25 и 50 мг/кг достоверно повышают системное артериальное давление (в среднем на 10 – 15 %) у наркотизированных животных.

Выводы. Фенотропил при введении в прямую кишку в виде суппозиториев увеличивал ОСМК и САД.

Защитные свойства мелатонина при экспериментальной психо- и нейропатологии

Э. Б. Арушанян

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Ставрополь

Цель. Изучение способности гормонального препарата эпифиза мелатонина ограничивать разного рода функциональные и органические нарушения мозговой деятельности на экспериментальных моделях церебральной патологии.

Методы. В опытах на крысах воспроизводили психоэмоциональные расстройства в виде депрессивного и невротического состояний с оценкой временной динамики принудительного плавания, поведения в тестах приподнятый крестообразный лабиринт и конфликтная ситуация. Поведенческие нарушения провоцировали инъекциями депрессогенного агента резерпина и с помощью эмоционально-болевого стресса. Для моделирования нейропатологии использовали дозированную черепно-мозговую травму и геморрагический инсульт. Регистрировали возникающие расстройства в тестах «открытое поле», условнорефлекторная реакция пассивного избегания в челночном боксе, в приподнятом крестообразном лабиринте, а также учитывали неврологический статус животных. По завершении опытов морфологически оценивали локализацию и размеры повреждения мозга.

Результаты. Мелатонин (в дозах 0,5 – 1 мг/кг) при однократном и особенно хроническом (2 недели) внутривентриальном введении обнаруживал заметную антидепрессивную активность на модели принудительного плавания крыс. При сопоставлении с ответом на контрольные инъекции физиологического раствора он значимо снижал величину ритмологического индекса депрессивности. Особенно четкий эффект наблюдался на фоне повышенных значений индекса, обусловленных резерпином. Эпифизарный гормон демонстрировал также анксиолитические свойства на модели конфликтной ситуации в виде учащения подходов животных к полке, сопровождаемых электроболевым наказанием. В сравнении с эффектом эталонного бензодиазепинового анксиолитика диазепамом это действие характеризовалось большей адекватностью. У крыс с органической церебральной патологией (механическая черепно-мозговая травма, геморрагический инсульт) мелатонин при повторном введении демонстрировал нейропротективную активность в виде достоверного ослабления поведенческих нарушений и снижения балльности неврологического статуса. Его нормализующее действие лучше выражено через трое суток после повреждения мозга и сопровождалось позитивными морфологическими сдвигами.

Выводы. В основе полученных результатов могут лежать ритморганизующие и антиоксидатные свойства гормонального препарата.

Синтез и психотропные свойства новых амидов хиназолинового ряда

Ю. В. Арчакова, Е. А. Солодунова,
Е. Н. Шматова, А. А. Озеров

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

Цель. Различные производные хиназолина широко представлены в растительных источниках, входят в состав многих алкалоидов, лекарственных средств, широко применяющихся в клинической практике. Производные хиназолина характеризуются широким спектром биологической активности. В данной работе будет представлен спектр психотропного действия 19 новых оригинальных производных. Различные производные хиназолина проявляют, противовоспалительную, противоопухолевую, нейропротективную, психотропную, противосудорожную и другую активность, и широко представлены в клинической практике.

Методы. Исследование выполнено на крысах-самцах линии Вистар массой 220 – 250 г. С использованием стандартных психофармакологических тестов: открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, тест экстраполяционного избегания, тест условной реакции пассивного избегания, теста принудительного плавания по Порсольту, тест конфликтной ситуации в варианте Vogel. Соединения животным вводились в дозе 10 мг/кг через зонд внутривентриально в 2 % крахмальной слизи за 60 мин до выполнения тестов. Контрольной группе животных вводилась 2 % крахмальная слизь в эквивалентном объеме. Полученные результаты статистически обрабатывались с использованием рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, критерия Данна для множественных сравнений, критерий χ^2 .

Результаты. Новые ацилированные производные хиназолина были синтезированы путем прямого алкилирования хиназолин-4(3H)-она анилидами α -хлоркарбоновых кислот. Установлено, что производные хиназолин-4(3H)-она анилидами α -хлоркарбоновых кислот обладают широким спектром психотропного действия: седативным, анксиолитическим, антидепрессивным и ноотропным действием. Так 3-[2-Оксо-2-(4-фенил-1-пиперазинил)этил]-хиназолин-4(3H)-он и N-(4-Метоксифенил)-2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]ацетамид оказывают выраженное анксиолитическое и антидепрессивное действие. В отличие от указанных веществ соединения N-(2-метилфенил)-2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]ацетамид, N-(1-нафтил)-2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]ацетамид и N-(4-метоксифенил)-2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]ацетамид (21) оказывают отчетливое ноотропное действие — улучшали формирование и сохранение памятного следа.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о перспективности поиска веществ с психотропным действием в ряду амидов хиназолинового ряда.

Влияние состава из макро- и микроэлементов на поведение мышей при выработке и воспроизведении условного рефлекса пассивного избегания

О. Г. Афанасьева, Н. И. Суслов, И. В. Шилова
ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель настоящей работы — изучение влияния состава, содержащего калий, магний, цинк и рубидий, на поведение мышей при выработке и воспроизведении условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ).

Исследование УРПИ выполняли на 50 аутобредных мышцах-самцах массой 23 – 25 г. Главным критерием оценки являлось латентное время захода в темный отсек установки. Выработанным рефлекс считали, если в течение 3 мин наблюдения животное ни разу не посетило темный отсек или латентное время захода превышало 150 с. О качестве УРПИ судили по доле животных с наличием рефлекса. Дополнительными показателями, характеризующими условно-рефлекторную деятельность и поведенческий статус, служили количество заходов в темный отсек и время пребывания в нем, количество горизонтальных и вертикальных перемещений по камере, груминг. Проверку наличия рефлекса осуществляли на 1, 7, 14, 21 сут после выработки. Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента. При анализе данных о воспроизведении рефлекса (доля животных с сохранившимся рефлексом, %) использовали метод Фишера для сравнения долей. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Состав макро- и микроэлементов (СММЭ) вводили животным в желудок в виде раствора в воде очищенной за 1 ч до тестирования в дозах 4,68, 18,72, 93,6 и 374,4 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентное количество воды очищенной.

Результаты экспериментального исследования показали, что СММЭ, содержащий калий, магний, цинк, рубидий, в дозе 93,6 мг/кг на протяжении всего эксперимента обеспечивал сохранность рефлекса у животных в 2 раза выше, чему у группы контроля. В остальных исследуемых дозах СММЭ так же способствовал сохранности рефлекса. Введение СММЭ в дозе 93,6 мг/кг увеличивало латентное время захода в темный отсек в 1,4 – 1,7 раза и сокращало время пребывания в нем в 5,2 – 16,8 раз в сравнении с контрольной группой во все сроки проверки рефлекса. При этом количество заходов в темный отсек, относительно контроля, уменьшалось в 1,8 – 6,3 раза. СММЭ во всех исследуемых дозах не оказывал влияния на количество горизонтальных и вертикальных перемещений по камере, груминг.

Таким образом, состав макро- и микроэлементов, содержащий калий, магний, цинк и рубидий, улучшает условно-рефлекторную деятельность животных в эксперименте, проявляет ноотропный эффект. Наибольшую активность проявляет состав в дозе 93,6 мг/кг.

Фармакотоксикологические свойства и применение препаратов на основе перги

Л. Т. Ахметова, С. Ю. Гармонов,
Ж. Ж. Сибгатуллин, И. В. Зеваков

Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань

Цель. Изучение состава и свойств субстанций на основе перги, разработка подходов по сохранению комплекса их фармакологических свойств и безопасности для использования в виде биологически активных продуктов с высокой биодоступностью

Методы. Высокоэффективная жидкостная хроматография, атомно-абсорбционная спектроскопия, рентгенофлуоресцентный анализ, оценка острой токсичности, ультрагенного действия, раздражающего и кожно-резорбтивного эффекта по стандартным методикам, определение токсических, мутагенных и антимиутагенных эффектов на бактериальных тест-системах (тест Эймса, SOS-хромотест, Rec-тест).

Результаты. Предложено использование ранее неостребованной перги для получения новых биологически активных субстанций. Разработаны технологические пути переработки этого пчеловодческого сырья для получения субстанции «Винибис С» с сохранением всех биологически активных свойств. На основании комплексного изучения состава «Винибис С» и его влияния на организм лабораторных животных установлено, что он содержит углеводы, витамины, макро-, микроэлементы в оптимальном соотношении, не обладает местно-раздражающим, аллергизирующим, эмбриотоксическим, тератогенным действием, является практически нетоксичным, стимулирует обмен веществ, повышает естественную резистентность и иммунную реактивность. Установлены десмутагенные, биоантимутагенные и биостимулирующие эффекты биокомплекса «Винибис С». Проведены доклинические исследования субстанции перги и препарата «Винибис», которые легли в основу разработки соответствующих фармакопейных статей. Установлено защитное действие «Винибис С» на показатели антиоксидантной емкости крови человека при воздействии шумов в области 250 – 5000 Гц и росте звукового давления от 70 до 90 дБа. По данным фармакокинетики изониазида при совместном приеме с «Винибис С» выявлено индукционное влияние биокомплекса перги на активность N-ацетилтрансферазы печени человека; найдены дозозависимые и временные схемы введения препарата с целью получения максимального эффекта индукции. Разработаны методические рекомендации по лечебно-профилактическому применению «Винибис С».

Выводы. Вышеописанные эффекты позволяют использовать «Винибис С» как средство, оказывающее влияние на течение обменных процессов в комплексной терапии ряда социально-значимых заболеваний: инфекционных, сердечно-сосудистых, сахарного диабета, а так же как дополнение к базисной оздоровительной терапии.

Изучение биологической активности металлокомплексов цинка, кобальта и железа с производными 1-алкенилимидазола в эксперименте и клинике

З. Х. Бабаниязова¹, С. А. Лебедева²,
И. А. Радионов², А. А. Скальный³

¹ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва;

²ЗАО «Ацизол Фарма», Москва;

³АНО «Центр биотической медицины», Москва

Цель исследований — обоснование нового подхода коррекции гипоксических состояний, заключающегося в оптимизации режима кислородного обеспечения клеток с одновременной коррекцией Red-Ox систем и элементного статуса организма.

Методы. Экспериментальные и клинические исследования биологической активности.

Результаты. Исследованные соединения являются малотоксичными ($ED_{мин}/LD_{50}$ у мышей при внутрибрюшинном введении составляет 0,03 – 0,06). На четырех моделях острой гипоксии (гипобарической, гемической, гистотоксической и гипоксии с гиперкапнией) новые производные в диапазоне доз 5 – 150 мг/кг увеличивали выживаемость мышей на 15 – 350 % по сравнению с контролем, превосходя известные антигипоксанты этомерзол, мексидол, нооглютил и гипоксен. В исследованных эффективных дозах соединения не вызывали патологических сдвигов биохимических показателей и негативного влияния на основные функциональные системы и органы (ЦНС, сердце, печень и почки). При клинических исследованиях Ацизола получен выраженный лечебный эффект у больных токсикогипоксической энцефалопатией, обусловленной острым отравлением продуктами горения. У больных на треть сократился риск развития психических нарушений, в 2,4 раза — частота пневмоний, в 2,7 раза — летальность, в 2 раза — инвалидизирующие осложнения. Ацизол оказывал выраженный лечебный эффект при экспериментальном катехоламиновом миокардите, заболеваниях пародонта, токсических гепатитах, существенно снижал токсические эффекты солей тяжелых металлов. Курсовое применение Ацизола подтвердило его адаптогенные

свойства, нормализовало содержание цинка в организме и другие показатели элементного статуса. Применение Ацизола и Кобазола повышало физическую выносливость у спортсменов в 1,2 раза, улучшая гемодинамику в микроциркуляторном русле, утилизацию кислорода и сбалансированность показателей Red-Ox потенциала по показателям соотношений НАД⁺/НАДН и ФАД коферментов. Соединение кобальта под шифром Коалл оказывало выраженный гемопозстимулирующий эффект. Изучение противовирусной активности соединения железа Тетравим в отношении респираторных вирусов человека показало, что препарат обладает прямой противовирусной активностью и цитопротекторным эффектом.

Выводы. Исследованные металлокомплексы обладают выраженными протигипоксическими, актопротекторными, адаптогенными и противовирусными свойствами, стимулируют гемопоз, улучшают режим кислородного обеспечения тканей, микроциркуляцию, регулируют системы энергообеспечения путем сбалансирования Red-Ox потенциала клеток.

О гастропротективных и противовоспалительных свойствах фракций сухого экстракта семян каштана конского обыкновенного

*А. И. Багинская, Т. Е. Лескова,
В. К. Колхир, Т. А. Сокольская*

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва

Цель. Изучение гастропротективной и противовоспалительной активности фракций (флавоноидная — ФФ, полисахаридная — ПФ, сахарная — СФ) сухого экстракта семян каштана.

Методы. Гастропротективную (ГП) активность фракций в дозах 5 и 25 мг/кг при введении внутрь изучали на аспириновой, индометациновой и этаноловой моделях экспериментальных язв желудка у 195 крыс. Противовоспалительную (ПВ) активность оценивали на 200 мышах: по влиянию фракций в дозах 50 и 100 мг/кг на: проницаемость сосудов кожи, формалиновый и каррагининовый отек лап; развитие перитонита, вызванного внутрибрюшинным введением азотнокислого серебра.

Результаты. Дозозависимая ГП активность установлена у ФП и ПФ на модели аспириновых язв желудка крыс. Введение крысам ФФ в дозе 25 мг/кг достоверно уменьшает в группе количество крыс с язвами до 43 %, язвенных дефектов слизистой желудка до 21,3 % и их площади до 35,5 %. Индекс Паулса для этих параметров уменьшается соответственно в 6 и 5 раз, по сравнению с контролем. ПФ в дозах 5 и 25 мг/кг предупреждает появление язвенных дефектов слизистой желудка у 29 и 43 % крыс соответственно. Индекс Паулса (5 мг/кг) по указанным параметрам — 1,9 и 7,9. В дозе 25 мг/кг индекс Паулса — 1,7 и 9,1 соответственно. СФ оказывает ГП действие в дозе 25 мг/кг на модели этаноловых язв желудка. Индекс Паулса по этим параметрам был соответственно в 2,5 и 2,2 раза меньше, чем в контроле. ФФ оказывает ПВ дозозависимое противоотечное действие в дозах 50 и 100 мг/кг на моделях формалинового и каррагининового отека лап у мышей. Так, в дозах 50 и 100 мг/кг этот (формалин) эффект составил 14,5 и 43,6 % соответственно. Антикаррагининовый эффект для дозы 100 мг/кг — 13,45 %. В условиях хронической пролиферативной фазы воспаления ФФ в дозе 100 мг/кг тормозит развитие гранулемы на 18,6 %. В дозе 50 мг/кг уменьшает проницаемость сосудистой стенки кожи мышей, т.е. достоверно тормозит время выхода сини в очаг воспаления на 25,71 %, а дозе 100 мг/кг — на 39,01 %, по сравнению с контролем. ПФ в дозах 5 и 25 мг/кг на модели формалинового отека лап мышей оказывает небольшое дозозависимое противоотечное действие в пределах 18,4–29,42 %, соответственно. У СФ противовоспалительного действия не установлено.

Выводы. Установлена гастропротективная и противовоспалительная активность флавоноидной и полисахаридной фракций, которые, обуславливают установленную ранее активность сухого экстракта семян каштана конского обыкновенного.

Антидепрессантные, анксиолитические и нейропротекторные свойства нового структурного аналога глутаминовой кислоты

*В. В. Багметова, Ю. В. Чернышева,
О. В. Меркушенкова*

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Изучение антидепрессивных, анксиолитических и нейропротекторных свойств нового структурного аналога глутаминовой кислоты (ГК) РГПУ-135.

Методы. Эксперименты выполнены на аутбредных крысах самцах (180–220 г). Препарат сравнения флуоксетин. Опытным животным вводили РГПУ-135 — 26, флуоксетин — 20 мг/кг интрагастрально в 2 %-ной крахмальной слизи, контрольным — крахмальную слизь в эквивалентном объеме. Антидепрессивное действие изучали на модели «выученной беспомощности» (ВБ) в сочетании с тестами потребления 20 %-ной сахарозы, Порсолта. Вещества вводили 14 дней (1 р/д) после ВБ с последним введением за 1 ч до выполнения тестов. Анксиолитические свойства изучали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и конфликтной ситуации по Vogel; вещества вводили за 1 ч до тестирования. Нейропротекторное действие изучали на модели острого стресса — 48-часовой депривации парадоксальной фазы сна (ДПС) в сочетании с тестами «открытое поле», «условная реакция пассивного избегания» и оценкой коэффициентов массы тимуса и надпочечников, степени изъязвления слизистой желудка. Вещества вводили за 1 ч перед ДПС. Статистический анализ: критерии Крускала – Уоллиса, Ньюмена – Кейлса, χ^2 .

Результаты. На модели ВБ РГПУ-135 и флуоксетин проявили антидепрессивную активность: статистически значимо увеличивали потребление сахарозы, в тесте Порсолта увеличивали число прыжков и уменьшали время иммобилизации у животных. Оба вещества увеличивали время пребывания животных в открытых рукавах ПКЛ и число заходов в них, количество наказуемых подходов к поилке в тесте Vogel — оказывали анксиолитическое действие. По выраженности антидепрессивного и анксиолитического действия РГПУ-135 статистически значимо превосходило флуоксетин. РГПУ-135 уменьшало выраженность стрессобусловленных эмоциональных нарушений, когнитивного дефицита, инволюции тимуса, гипертрофии надпочечников и язвенного поражения желудка — проявляло нейро- и стресспротекторное действие.

Выводы. Структурный аналог ГК РГПУ-135 обладает антидепрессивным и анксиолитическим действием, по выраженности которых превосходит флуоксетин, в отличие от последнего проявляет выраженное нейро- и стресспротекторное действие.

Фармакологический скрининг новых тритерпеноидов урсанового ряда

*Д. С. Бабеев, Т. Г. Толстикова,
И. В. Сорокина, К. С. Алтухов*

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» СО РАН, Новосибирск

Целью исследования был поиск среди новых полусинтетических производных урсанового ряда высокоактивных модификаторов метаболических реакций с гепатопротекторными, антиоксидантными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами.

С целью поиска новых высокоактивных модификаторов метаболических реакций среди полусинтетических тритерпеноидов урсанового ряда был применен комплексный подход к фармакологическому скринингу, состоявший из трех этапов. На первом этапе был проведен дескрипторный анализ спектра биологической активности соединений в программе PASS для установления их наиболее вероятного биологического действия и его молекулярных механизмов. В результате первого этапа скрининга были выявлены молекулярные мишени, с которыми с высокой степенью вероятности взаимодействуют исследуемые соединения. На втором этапе скрининга был проведен молекулярный докинг найденных мишеней и новых производных урсанового ряда с использованием алгоритма Autodock Vina в программной оболочке Pyrx 0.9 с целью выявления молекул с максимальной аффинностью к сай-

там связывания мишеней. Полученные данные были использованы в третьем этапе скрининга, где наиболее перспективные соединения изучались на фармакологических моделях оксидативного стресса и воспаления *in vivo*.

По результатам экспериментов установлено, что урсоловая кислота, агенты № 14, 35, 38, 41 и 42 проявили значимую противовоспалительную активность (достоверные различия с контрольной группой) на гистаминовой модели воспаления. Наиболее выраженный противовоспалительный эффект отмечен у агентов № 35, 38 и 41. Максимальное снижение активности трансаминаз отмечено у агентов № 16, 35, 37, 38, 40, 41, 42 и урсоловой кислоты, а достоверное антиоксидантное действие было обнаружено у агентов № 15, 16, 33, 34, 35, 36, 39, 41, 42.

На основании фармакологических исследований для всех изученных производных урсоловой кислоты обнаружена высокая противовоспалительная активность на модели гистаминового отека, а также выраженная антицитолитическая и антиоксидантная активность. Для дальнейших исследований выбраны перспективные агенты № 35, 38 и 41, проявляющие выраженное противовоспалительное, антицитолитическое и антиоксидантное действие. На основании анализа данных компьютерного прогнозирования и экспериментальных исследований установлено существенное влияние химической модификации урсановой молекулярной платформы по 3 и 28 положениям тритерпенового остова на ее фармакологическую активность.

Анализ алгоритма фармакотерапии при метаболическом синдроме

Г. А. Базанов, Н. Ю. Колгина

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития РФ, Тверь

Цель. Проанализировать перечень основных групп лекарственных средств (ЛС), применяемых при формировании алгоритма терапии у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Методы. Использованы 53 современных источника, включающих печатные издания и интернет-ресурсы, основными из которых являлись стандарты лечения, рекомендуемые приказами МЗ и СР РФ, рекомендации ВОЗ и ВНОК.

Результаты. Сегодня фармакотерапия не располагает универсальным ЛС, которое воздействовало бы одинаково эффективно на все патофизиологические компоненты МС. С точки зрения этиологии и патогенеза при лечении МС необходимо сочетать препараты, направленные на борьбу с артериальной гипертензией (АГ), абдоминальным ожирением, дислипидемией и проявлениями диабета. Современные ЛС, применяемые при ожирении, представлены следующими группами: подавляющие аппетит (анорексигены); стимулирующие липолиз и термогенез (агонисты β_3 -адренорецепторов); нарушающие всасывание жиров в пищеварительном тракте (ингибиторы липазы); нарушающие всасывание углеводов (ингибиторы α -глюкозидаз); заменяющие жиры по органолептическим свойствам, но обладающие низкой калорийностью (производные сукрозы); заменяющие сахар. Для коррекции нарушений углеводного обмена рекомендованы следующие группы ЛС: а) снижающие инсулинорезистентность: бигуаниды, тиазолидиндионы; б) ингибиторы α -глюкозидаз; в) секретогены инсулина: производные сульфонилмочевины, прандиальные регуляторы гликемии; г) инсулин (в особых случаях). Для воздействия на синдром АГ используют: β -адреноблокаторы; ингибиторы АПФ и блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов; диуретики; антагонисты кальция. Для коррекции дислипидемии используют фармакологические группы, относящиеся к статинам, фибратам, секвестрантам желчных кислот; ω^3 полиненасыщенным жирным кислотам, антиоксидантам. Рекомендуется применение фармакологической коррекции, направленной на психосоматическую составляющую МС, поскольку установлено наличие биологического субстрата, общего для тревожно-депрессивных расстройств и инсулиннезависимого сахарного диабета. Кроме того, тревожные расстройства и депрессия усугубляют развитие сердечно-сосудистой патологии, тесно сочетаются с низкой комплаентностью пациентов.

Выводы. Следовательно, пациенты с МС вынужденно подвергаются полипрагмазии, что приводит к учащению проявлений

нежелательных лекарственных реакций. Поэтому важнейшей задачей является разработка индивидуализированных алгоритмов фармакотерапии МС, что позволит сократить количество одновременно назначаемых ЛС.

Комбинированные препараты, угнетающие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Г. А. Базанов, В. В. Косаткин

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития РФ, Тверь

Цель. Провести анализ комбинированных препаратов, в состав которых входят вещества, ингибирующие РААС.

Методы. Проанализирована база данных Регистра лекарственных средств России (онлайн версии). Определены международные непатентованные, торговые и фирменные названия комбинированных лекарственных средств, включающих вещества, влияющие на РААС.

Результаты. Средства, угнетающие РААС представлены тремя основными группами (I, II, III). Установлен перечень комбинированных препаратов (в скобках даны торговые названия): I. Ингибиторы секреции ренина в комбинациях: 1. С диуретиками: 1) С гидрохлоротиазидом: а) Алискирен (Ко-Расилез). II. ИАПФ в комбинациях: 1. С диуретиками: 1) С гидрохлоротиазидом: а) Зофеноприл (Зокардис плюс); б) Каптоприл (Капозид); с) Лизиноприл (Ирузид, Ко-Диротон, Лизиноприл Н, Лизинотон Н, Лизоретик, Листрил Плюс, Литэн Н, Рилейс-Сановель плюс, Скоприл плюс); д) Рамиприл (Амприлан НД, Амприлан НЛ, Рамазид Н, Хартил-Д); е) Фозиноприл (Фозид 20, Фозикард Н); ф) Хинаприл (Аркузид); г) Эналаприл (Берлиприл плюс, Ко-ренитек, Приленап, Рениприл ГТ, Эналаприл-Акри Н, Эналаприл-Акри НЛ, Энам Н, Энап-НЛ, Энап-НЛ 20, Энап-Н, Энафарм-Н); 2) С индапамидом: а) Периндоприл (Ко-Перинева, Нолипрел, Нолипрел А, Нолипрел А Би-форте, Нолипрел А форте, Нолипрел форте); б) Эналаприл (Энзиск, Энзиск дуо, Энзиск дуо форте); 2. С блокаторами кальциевых каналов: 1) С амлодипином: а) Лизиноприл (Экватор); б) Периндоприл (Престанс); 2) С верапамилом: а) Трандолаприл (Тарка); 3) С фелодипином: а) Рамиприл (Триапин). III. Антагонисты рецепторов AT_1 в комбинациях: 1. С диуретиками: 1) С гидрохлоротиазидом: а) Валсартан (Валз Н, Вальсакор Н160, Вальсакор Н80, Вальсакор НД160, Ко-Дюван); б) Ирбесартан (Коапровель); с) Кандесартан (Атаканд Плюс); д) Олмесартана медоксомил (Кардосал Плюс); е) Телмисартан (МикардисПлюс); ф) Эпросартан (Теветен Плюс); г) Лозартан (Вазотенз Н, Гизаар, Гизаар форте, Кардомин плюс-Сановель, Лозап плюс, Лозартан-Н Рихтер, Лориста Н, Лориста НД); 2. С блокатором кальциевых каналов: 1) С амлодипином: а) Валсартан (Эксфорж, Ко-Эксфорж).

Выводы. Комбинированные лекарственные средства, содержащие вещества, угнетающие РААС в России зарегистрированы 63 препаратами (комбинации ИАПФ — 42, комбинации антагонистов AT_1 рецепторов — 20; комбинации ингибиторов секреции ренина — 1). Сочетания веществ, угнетающих РААС представлены комбинациями с диуретиками и антикальциевыми средствами.

У истоков персонализированной медицины в Кыргызстане

Р. И. Бараканова, У. М. Тилекеева

Кыргызская государственная медицинская академия
им. И. К. Ахунбаева, Бишкек

Лекарственные средства не всегда оказывает ожидаемый фармакологический эффект, а у 40 % больных он отсутствует (ВОЗ, 2010). Генный полиморфизм, служит в 50–90 % причиной «неблагоприятных» ответов на ЛС. Персонализированная медицина — один из перспективных направлений профилактики и оптимизации фармакотерапии.

Цель. Научное обоснование оптимизации фармакотерапии путем внедрения фармакогенетического тестирования, на основе анализа литературных источников по генному полиморфизму жителей Кыргызской Республике.

Результаты. В работе Н. М. Алдашевой (2011) выявлена клинико-генетическая значимость носительства матерями генотипа СС и АС полиморфизма А1298С и гаплотипов СТас и ССас для

развития врожденных пороков сердца в кыргызской популяции, а также варианты генов фолатного метаболизма и риск развития врожденных пороков сердца в кыргызской популяции, что явилось основанием рекомендовать при носительстве СС и АС генотипа полиморфизма A1298C гена MTHFR и гаплотипов СЕас и СТсс проведение коррекции режима дозирования фолиевой кислоты. Функцию почек (суточная протеинурия, скорость клубочковой фильтрации) и выживаемость больных с гипертензивной нефропатией в зависимости от полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента на фоне приема эналаприла изучил К. Ы. Жолдошов, 2008.

Полиморфизм генов: I/P, G2215A, G2350A; полиморфизмы гена АПФ, Arg16Gly и Glu27Gln; полиморфизмы гена β_2 -адренорецепторов, у горцев с и без высокогорной легочной артериальной гипертензии установил А. А. Алдашев, 2006. Ассоциация I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с клинико-функциональными проявлениями гипертензивной нефропатии у этнических кыргызов показана в работе Р. Р. Калиева, 2008.

Выводы. Результаты исследований наших ученых о наличии полиморфизма генов у жителей Кыргызстана свидетельствуют об актуальности и необходимости внедрения фармакогенетического тестирования, что позволит прогнозировать и снижать частоту серьезных нежелательных лекарственных реакций при проведении фармакотерапии соответствующими лекарственными средствами.

Метаболизм и фармакокинетика соединения М-11 у крыс

Д. В. Бастрыгин, Г. Б. Колыванов, А. А. Литвин, А. О. Виглинская, В. П. Жердев

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить метаболизм и фармакокинетику соединения М-11 у крыс.

Методы. Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим и УФ детектированием, некамерное фармакокинетическое моделирование.

Результаты. Изучение доклинической фармакокинетики и путей биотрансформации является необходимым этапом в разработке новых, оригинальных лекарственных препаратов. В ФГБУ НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, наряду с лекарственным препаратом афобазол, был синтезирован его основной метаболит — соединение М-11, которое было предложено для дальнейшего фармакодинамического и фармакокинетического изучения. Соединение М-11 подвергается биотрансформации с образованием ряда основных метаболитов — окисленного по гетероатому серы, гидроксильированному по алифатическому радикалу, гидроксильированного по бензимидазольному циклу, а также его глюкуронконъюгированной формы. Метаболиты сульфоны, один из которых деметилирован по бензимидазольному циклу, определяются в следовых количествах. Исходя из сходной химической структуры, основными путями биотрансформации как соединения М-11, так и афобазола является образование метаболитов — гидроксильированных по ароматическому кольцу бензимидазольного цикла. Полученные данные показывают, что содержание соединения М-11 в плазме крови крыс быстро нарастает ($C_{\max}/AUC = 0,97 \text{ ч}^{-1}$), и достигает максимума в среднем через 0,5 ч после введения исследуемого вещества. Затем наблюдается двухфазное снижение концентрации неизмененного вещества. Соединение М-11 определяется в плазме крови животных в течение трех часов. Снижение концентраций носит ярко выраженный двухфазный характер. Время достижения максимальной концентрации (T_{\max}) соединения М-11 после его перорального введения в дозе 25 мг/кг в плазме крови составило 0,5 ч, а ее величина — 8,8 мкг/мл. Анализ параметров кинетики позволяет заключить, что соединение М-11 быстро выводится из организма, на что указывают значения Cl — 2,757 л/ч и $Ke1$ — 1,533 ч^{-1} . Период полувыведения исследуемого соединения составил 0,45 ч, MRT в организме крыс — 0,56 ч.

Выводы. Изучены биотрансформация и фармакокинетика соединения М-11 у крыс.

Антибактериальная терапия гнойной хирургической инфекции в зависимости от уровня поражения и фоновой патологии

Г. А. Батищева¹, В. П. Логунов², Ю. Н. Чернов¹

¹ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздравсоцразвития РФ, Воронеж;

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД», Воронеж

Цель. Оценка эффективности использования антибактериальных препаратов для лечения инфекции мягких тканей

Методы. Анализ историй болезни 58 больных хирургического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД», включая пациентов с фурункулами (10 чел.), рожистым воспалением (7 чел.), что соответствовало первому уровню поражения тканей, а также 31 больной со вторым уровнем поражения: абсцессы (17 чел.), флегмоны (8 чел.), мастит (6 чел.). Сопутствующая патология отмечена у 63,8 % пациентов, из которых сахарный диабет (СД) — 40,5 %.

Результаты. При поражениях 1-го уровня, когда инфекционный процесс затрагивал только кожу, выделяли в 42 % случаях *St. saprophyticus*, 37 % — *St. aureus*. При поражениях 2-го уровня с вовлечением подкожной клетчатки преобладал *St. aureus* (77 % больных), в 11 % случаев — смешанная флора. У пациентов с сопутствующим СД установлена самая высокая частота смешанной флоры — 36 % случаев, тогда как у больных без СД — 11,5 %. Длительность госпитализации зависела от глубины поражения и составляла $8 \pm 1,2$ дней при фурункулезе, 15 ± 2 дней — при флегмонах. Наличие СД способствовало увеличению госпитализации — на 5–7 койко-дней. Стартовая АБТ у основной части пациентов (84,4 %) проводилась в монотерапии и только в 15,6 % случаев — комбинированная антимикробная терапия. Наиболее часто использовались ингибиторзащищенные пенициллины (ампициллин + сульбактам), цефалоспорины I поколения (цефазолин) и III поколения (цефтриаксон). В единичных случаях больные получали пенициллиновые антибиотики узкого спектра (оксациллин) или аминогликозиды (гентамицин). Особенностью АБТ у больных с сопутствующим СД была частая смена антибиотиков — в 50 % случаев, необходимо проведение комбинированной антибактериальной терапии — в 40 % случаев, а также назначение препаратов с антианаэробным действием (метронидазол, сульта-син) — в 62 % случаев.

Выводы. Антимикробная терапия гнойной хирургической инфекции в реальной клинической практике соответствует уровню поражения и характеру патогенной микрофлоры. Наличие сопутствующего сахарного диабета утяжеляет клиническое течение заболевания с повышением частоты смешанной раневой инфекции

Генотипирование по медленным аллельным вариантам гена CYP2C9 у представителей некоторых этнических групп населения Ставропольского края

В. А. Батуринов, А. А. Царукян

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Ставрополь

Цель. Изучение распространенности «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у представителей трех этнических групп Ставропольского края: славян, армян и карачаевцев с перспективой оптимизации фармакотерапии лекарственными препаратами — субстратами данного изофермента.

Методы. В исследование включено 105 здоровых добровольцев от 19 до 55 лет — по 35 человек в каждой этнической группе. Аллельные варианты гена выявляли методом ПЦР-ПДРФ (полимеразной цепной реакции с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов).

Результаты. Наибольшее количество носителей медленных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 выявлено у Представителей армянской этнической группы — 15 исследуемых, что составило 42,9 %. У славян и карачаевцев такая мутация встречалась у 11 (31,4 %) и 9 человек (25,7 %), соответственно. Учитывая тот факт, что у носителей аллельного варианта CYP2C9*3 активность

CYP2C9 снижена в большей степени, было интересным оценить распределение изучаемых маркеров внутри исследуемых групп. Оказалось, что наибольшее количество носителей «медленных» аллелей CYP2C9*3 было выявлено у 22,9 % представителей армян ($n = 8$) и 20 % карачаевцев ($n = 7$). Среди славян такой аллельный вариант обнаруживался только в 8,6 % наблюдений ($n = 3$). При оценке носительства CYP2C9*2 преобладали представители славянского этноса — 22,9 %, в то время, как среди армян их было 20 %, а у карачаевцев лишь 5,7 %.

Выводы. Так как у представителей армянской этнической группы выявлено сравнительно частое носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9, ассоциируемое с более высокими концентрациями препаратов-субстратов этого фермента, и развитием нежелательных эффектов, это обуславливает применение меньших доз лекарственных средств по сравнению с дозами у лиц, не несущих данные аллельные варианты. Высокая встречаемость аллельного варианта CYP2C9*3 у армян и карачаевцев может быть прогнозирующим фактором увеличенного риска кровотечений при приеме варфарина. Применение методов фармакогенетического тестирования по клинически значимым аллелям генов предоставляет возможность установить причины различий фармакологического ответа у представителей различных этнических групп, что позволит реализовать персонализированный подход к выбору режимов лекарственной терапии.

Оценка эффективности нейропептидов при острых отравлениях депримирующими веществами в эксперименте

В. А. Башарин, Е. Ю. Бонитенко, Д. С. Лисицкий

ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Цель. Проведена оценка эффективности препаратов пептидной природы при острых тяжелых отравлениях депримирующими веществами.

Методы. Экспериментальные исследования выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г. Для моделирования всего диапазона депримирующих эффектов от оглушения до токсической комы животным внутрибрюшинно вводили этанол, 1,4-бутандиол и тиопентал натрия в дозах от 0,5 до 1,0 LD₅₀ (среднелетальная доза). Сравнительную эффективность препаратов проводили по показателям летальности в группах, а также с использованием разработанной модели оценки степени депримации и тяжести состояния отравленных животных. В качестве средств терапии острых отравлений депримирующими ядами были выбраны следующие препараты: кортексин, церебролизин, дельтаран, семакс, дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) и препарат на его основе — дельтаран.

Результаты. Введение церебролизина и дельтарана в качестве средств экспериментальной терапии острой алкогольной интоксикации (0,8LD₅₀) способствовало более раннему восстановлению функций центральной нервной системы лабораторных животных по показателям двигательной активности и болевой чувствительности. Интраназальное введение семакса при тяжелых отравлениях этанолом в среднелетальной дозе снижало летальность, ускоряло восстановление неврологических и вегетативных показателей. Пептидные препараты при интраперитонеальном введении в монотерапии острого крайне тяжелого отравления этанолом (LD₅₀) не оказывали значимого эффекта по показателю летальности по сравнению с контролем. При остром отравлении тиопенталом натрия в среднелетальной дозе введение ДСИП и дельтарана сопровождалось увеличением количества погибших животных. Введение дельтарана через 1 ч после 1,4-бутандиола уменьшало число погибших животных. Снижение летальности отмечалось при введении церебролизина, дельтарана, и семакса через 3 ч после инъекции двухатомного спирта.

Выводы. Проведенное исследование показало, что пептиды могут рассматриваться как перспективные средства в терапии тяжелых отравлений депримирующими агентами. Эффективность препаратов в экспериментальной терапии отравлений депримирующими веществами зависела от тяжести состояния животных, сроков, дозы и способа введения пептидов.

Острая токсичность отечественного синтетического генистеина

В. А. Башарин¹, А. Н. Гребенюк¹, Р. А. Тарумов¹, В. Б. Назаров², В. Ю. Ковтун², И. Е. Чукунов²

¹ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург;

²НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Московская область, Химки

Анализ данных литературы свидетельствует, что соединения из группы изофлавоноидов привлекают большое внимание исследователей в различных областях медицины. Показано, что эти вещества обладают многосторонними эффектами на человека и животных. Многочисленные исследования сосредоточились на изучении механизмов их фармакологической активности. В качестве таких перспективных средств рассматривается генистеин. Синтезированный отечественный препарат генистеин был представлен для оценки острой токсичности.

Исследование выполнено на 420 белых беспородных мышках (320 самцов и 100 самок) и 100 самцах мышей-гибридов F1 линии (СВА × С57В1). В ходе определения острой токсичности синтетический препарат генистеин вводили мышам перорально (внутрижелудочно), внутрибрюшинно и подкожно. В качестве растворителя был использован ПЭГ-400. Конечный объем растворов генистеина для введения составил 0,2 мл/10 г массы животного. Растворы генистеина готовили непосредственно перед их введением. Животным контрольной группы тем же способом и в том же объеме вводили растворитель. В каждой группе было не менее 12 мышей.

Среднелетальная доза (LD₅₀) раствора генистеина (растворитель ПЭГ-400 и вода в соотношении 1:1) для белых беспородных мышей-самцов при внутрибрюшинном введении составила 1473 ± 1288 мг/кг, при подкожном — 1581 ± 323 мг/кг и пероральном — 2267 ± 1162 мг/кг. Выраженность морфологических изменений у погибших животных нарастала с увеличением дозы генистеина. Достоверных гендерных различий при пероральном введении раствора генистеина не выявлено. Значимых различий в параметрах острой токсичности раствора генистеина для белых беспородных мышей самцов и мышей самцов гибридов F1 линии (СВА × С57В1) не установлено.

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что синтетический генистеин относится к малотоксичным соединениям. Целесообразно продолжить изучение генистеина в рамках доклинических исследований фармакологической эффективности.

Влияние ноотропных средств на вариативность сердечного ритма

Э. В. Бейер, А. А. Скорняков

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Ставрополь

Цель. Используя метод кардиоинтервалографии, который традиционно применяется для исследования состояния адаптационно-приспособительных процессов, провести сравнительную оценку действия различных средств с ноотропными свойствами.

Методы. Для оценки кардиоинтервалограммы у крыс с помощью автоматизированного комплекса «Валента» математическому анализу подвергали сердечный ритм по данным измерения 500 последовательных интервалов R–R. При этом рассчитывали следующие показатели: моду — наиболее часто встречающееся значение интервалов R–R, амплитуду моды — число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды, вариационный размах, а также индекс напряжения. Кроме того, с помощью спектрального анализа выявляли волновую структуру сердечного ритма. Исследовали эффекты однократного внутрибрюшинного введения пирacetama (400 мг/кг), билобила (100 мг/кг) и мелатонина (0,1 мг/кг), сравнивая с результатами контрольной группы.

Результаты. Введение физиологического раствора сопровождалось некоторым повышением симпатической активности, что обусловлено стрессорным характером самой процедуры инъекции. Пирacetam усиливал вариативность сердечного ритма, уменьшая значения амплитуды моды и индекса напряжения (654,3 ± 56,0 в контроле и 452,3 ± 60 после вещества; P,05). Этому

сопутствовало снижению индекса централизации по данным спектрального анализа. Мелатонин также способствовал явному ослаблению симпатической активности. После его введения увеличивались значения моды, а ее амплитуда и индекс напряжения снижались. Особенно резко менялись спектральные показатели ритма с увеличением мощности дыхательных волн и потому значимым падением индекса централизации (с $0,9 \pm 0,1$ до $0,3 \pm 0,07$; $P < 0,01$). Билобил оказывал сходное, но гораздо менее выраженное действие. Под его влиянием увеличивались вариативность кардиоциклов и значения моды, при практически неизменных величинах ее амплитуды. В результате индекс напряжения снижался, но этот сдвиг не носил статистически значимого характера.

Выводы. Согласно полученным результатам, вещества с ноотропными свойствами оказывают сходное влияние на вариативность сердечного ритма. Отличаясь по силе своего действия, они ослабляют симпатический тонус, что может быть компонентом их лечебных свойств.

Анализ льготного лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой различных уровней финансирования

И. В. Белова, О. Л. Кулагин, А. В. Жестков

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов*

Цель. Оценить льготное лекарственное обеспечение пациентов с бронхиальной астмой федерального и регионального уровней финансирования.

Методы. Были использованы данные лекарственного обеспечения федеральных и территориальных льготников, прикрепленных к ММУ «Новокуйбышевская центральная городская больница», за период 2007–2011 гг.

Результаты. Объем расходов на препараты для лечения бронхиальной астмы пациентов регионального уровня в среднем составил 9,3 %, для пациентов с федеральным финансированием — 3,76 % с тенденцией к увеличению: по территориальной программе с 5,1 % в 2007 г. до 13,5 % в 2011 г., по федеральной программе с 2,9 до 5,2 % соответственно. Анализ заявки для территориальных льготников выявил увеличение затрат на беродуал (с 9,5 % в 2007 г. до 13,9 % в 2011 г.), комбинированные ингаляционные глюкокортикостероиды (34,1 % и 50,9 % соответственно) и длительно действующие β_2 -агонисты (с 6,1 % в 2007 г. до 11,3 % в 2011 г.). При этом снизилась доля таблетированных глюкокортикостероидов (с 0,6 % в 2007 г. до 0,1 % в 2011 г.) и короткодействующих β_2 -агонистов (6,1 % и 1,4 % соответственно). Для федеральной заявки так же характерно увеличение комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов (в 2007 г. — 45,4 %, а в 2011 г. — 54,2 %), длительно действующих β_2 -агонистов (с 10,2 % в 2007 г. до 14,0 % в 2011 г.) и снижение короткодействующих β_2 -агонистов (7,0 и 0,4 % соответственно), но отмечалось уменьшение закупки беродуала (с 21,4 % в 2007 г. до 13,9 % в 2011 г.), и увеличение — таблетированных глюкокортикостероидов (0,2 % и 0,5 % соответственно).

Выводы. Препараты для лечения бронхиальной астмы составляют значимую долю от объема льготных медикаментов. Различия между федеральными и территориальными заявками связаны, по-видимому, с разницей в степени тяжести бронхиальной астмы у пациентов. Тщательный анализ заявляемых лекарств позволит приблизить терапию бронхиальной астмы к утвержденным стандартам и снизит прямые медицинские расходы в структуре экономического бремени бронхиальной астмы.

Ошибки фармакотерапии глазами клинического фармаколога

*И. М. Белова, С. И. Богословская, О. Л. Белова,
А. Н. Леванов, Е. В. Лучинина, Е. Н. Теплова*

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов*

Цель. Изучить распространенность основных ошибок фармакотерапии (ФТ) врачами общего профиля.

Методы. Анализ карт экспертной оценки ФТ пациентов дневного стационара поликлиники.

Результаты. Было проанализировано 137 историй болезни пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, хроническая ишемия головного мозга), средний возраст которых составлял 63 года (41–86 лет). Обнаружены следующие врачебные ошибки в лечении пациентов:

1. Неправильное назначение лекарственных средств (ЛС) было отмечено в 58 случаях, что составило 42 % от общих врачебных ошибок. Из них необоснованно назначали ЛС в 8 случаях (6 %), ЛС с неустановленной эффективностью или доказанной неэффективностью в 14 случаях (10 %), выбор ЛС, сделанный без учета фармакокинетики, индивидуальных особенностей пациента выявлен в 15 случаях (11 %), базовое ЛС не было выделено в 18 случаях (13 %), не назначено ЛС, входящее в стандарт в 3 случаях (2 %).

2. Полипрагмазия выявлена в 33 случаях, что составило 24 % от всех врачебных ошибок. Из них более 10 препаратов одновременно получали 3 пациента (2 %), 7 и более препаратов — 21 пациент (15 %), 5 и более препаратов — 9 пациентов (7 %).

3. Не учитывалось взаимодействие ЛС в 32 случаях, что составило 23 % от общих врачебных ошибок. Из них высокий риск ulcerогенности в результате взаимодействия лекарственных препаратов обнаружен в 7 случаях (5 %), гепатотоксичности в 11 случаях (8 %), риск развития других нежелательных лекарственных реакций — в 14 случаях (10 %).

4. Доза ЛС не указывалась или указывалась без учета возраста в 9 случаях, что составило 7 % от общих врачебных ошибок, соответственно 5 и 2 %.

5. Путь введения ЛС не указан или указан неверно в 5 случаях, что составило 4 % от общих врачебных ошибок.

Выводы. Проведенный анализ показал, что наибольшая частота нарушений в лечении амбулаторных больных связана с неправильным назначением ЛС, полипрагмазией и взаимодействием ЛС, что составляет 89 % от всех врачебных ошибок.

Исследование нейропротекторных свойств антиконвульсантов и гипнотиков

*Ю. А. Белозерцев, О. А. Щелканова, Ф. Ю. Белозерцев,
Ю. А. Запольская, Е. С. Сафронова, Ю. А. Ширшов,
С. В. Юнцев*

Читинская государственная медицинская академия, Чита

Цель. Известно, что у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ), имеется высокий риск развития посттравматических судорог (ПТС) и инсомний, что неблагоприятно влияет на течение острых поражений мозга. Однако, чем массивнее повреждение мозга, тем меньше должен быть перечень используемых препаратов, поэтому актуален поиск антиконвульсантов и гипнотиков, действие которых направлено на многие звенья патогенеза ЧМТ.

Методы. Эксперименты выполнены на крысах и мышках. Контактную ЧМТ наносили с использованием модифицированной методики Аллена под нембуталовым наркозом. Исследовали антиишемическую, антигипоксическую, противосудорожную и антиинсомническую активность препаратов на общепринятых моделях. Препараты (ламотриджин, топирамат, натрия вальпроат, габапентин, нитразепам, золпидем, опиклон, мелаксен) вводили в течение 12 суток. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ «Биостат».

Результаты. В условиях острого периода ЧМТ установлено, что высокой антиишемической активностью обладают антиконвульсанты ламотриджин и натрия вальпроат, гипнотики золпидем и зопиклон. Эти препараты увеличивают продолжительность гаспинга соответственно на 211, 136, 145 и 80 %. Одновременно зафиксирован рост частоты дыхательных агональных движений соответственно на 161, 104, 167 и 109 % ($P < 0,01$). Умеренное антиишемическое действие выявлено у топирамата, габапентина. Вместе с тем, ламотриджин, натрия вальпроат, золпидем и зопиклон оказывают выраженное антигипоксическое действие в условиях гермокамеры, увеличивая резервное время соответственно на 33,6, 29, 76 и 32,5 % ($P < 0,01$). Анализ выявил, что ранние и поздние ПТС эффективно подавляют ламотриджин, топирамат и зо-

пиклон, у которых защитный индекс достигает 75–82 %. Вальпроат натрия уменьшает продолжительность тонической экстензии избирательно в первую неделю (на 77 %), габапентин — во вторую неделю (на 75 %), а зопиклон не оказывает противосудорожного действия. В посттравматическом периоде нитразепам, зопиклон и мелаксен проявляют выраженный антиинсомнический эффект в первую неделю, а зопиклон — в первую и вторую недели.

Выводы. 1. Широким спектром нейпротекторного действия обладают антиконвульсанты ламотриджин, натрия вальпроат и гипнотики зопиклон и зопиклон. 2. Ламотриджин и топирамат эффективно подавляют развитие ранних и поздних посттравматических судорог. 3. Выраженное антиинсомническое действие в первую и вторую неделю острого периода черепно-мозговой травмы оказывает зопиклон, а в первую неделю — зопиклон.

Болевая чувствительность и мотивированное поведение самцов крыс с индуцированным стрептозотоцином сахарным диабетом

И. В. Белозерцева, Е. В. Шекунова

*Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург*

Целями исследования являлись: 1) оценка адекватности модели диабетической нейропатии для определения анальгетических свойств фармакологических агентов; 2) определение влияния социальной среды на развитие диабета; 3) выявление поведенческих осложнений, отражающих нарушение процессов нервной деятельности при хроническом диабете I типа.

Эксперименты выполнены на самцах крыс Wistar, которых содержали индивидуально ($n = 32$) или в группах по 4 особи ($n = 32$) при свободном доступе к воде и корму в помещениях с контролируемым микроклиматом и освещением. Диабет индуцировали в/б введением стрептозотоцина (STZ; Sigma-Aldrich Inc., США) в дозе 50 мг/кг, контрольные животные ($n = 24$) получали растворитель (0,9 % NaCl). Концентрацию глюкозы в крови определяли (ONE TOUCH® Ultra™, США) через 14 и 28 дней после инъекции STZ. Развитие диабетической нейропатии оценивали (раз в неделю) по изменению тактильной чувствительности (монофиламенты фон Фрея, Stoelting, США). Поведение тестировали в открытом поле (исследовательская активность) и тестах парного взаимодействия: с незнакомым самцом (социальное поведение) или с самкой в эструсе (половое поведение). На 42-й день определяли термическую чувствительность (горячая пластина, отдергивание хвоста).

Было обнаружено, что условия содержания животных влияют на их чувствительность к токсическим эффектам STZ: гипергликемия была менее выражена у крыс, содержащихся индивидуально (45 vs. 75 %, $n = 20$ для каждой группы). Смертность крыс группового содержания достигала 33 %, а все, живущие в изоляции, выжили. У животных с индуцированным диабетом наблюдали (а) меньшую прибавку веса тела; (б) угнетение исследовательской активности; (в) снижение сексуальной активности. Данные нарушения поведения были более выражены у крыс, содержащихся в когортах. Было установлено, что гипергликемия не определяет развитие периферической нейропатии: тактильная чувствительность резистентных к эффектам STZ крыс, не отличалась от таковой у животных с индуцированным диабетом. Не было обнаружено отличий термической чувствительности животных с диабетом от контрольных.

В настоящем исследовании выявлен феномен групповой токсичности STZ и показано, что условия содержания животных являются важным фактором для развития индуцированного им диабета и сопутствующих этому поведенческие изменений. Полученные результаты ставят под сомнение возможность использования данной модели для оценки эффектов фармакологических средств на проявления периферической диабетической нейропатии.

Опыт использования кортикотропина в лечении больных рассеянным склерозом на фоне регулярного применения β -интерферона

Р. Р. Беркович

*University of Southern California (USC) Keck School of Medicine,
Los Angeles, CA, USA*

Кортикотропин (АКТГ, ActharGel) применяется в лечении обострений (релапсов) рассеянного склероза как альтернатива системных кортикостероидов. В то же время, накопились данные, свидетельствующие о различных иммуномодулирующих механизмах кортикотропина, которые могут найти применение в долгосрочном лечении рассеянного склероза. Данное пилотное исследование является первым в изучении метода ежемесячной кортикотропин пульс-терапии, и имеет целью изучение эффективности и безопасности метода ежемесячного применения кортикотропина в дополнении к β -интерферону в лечении активно-прогрессирующих форм рассеянного склероза.

Данное экзамеатор-слепое клиническое исследование проводилось с больными рассеянным склерозом, находящимися на регулярном лечении с применением β -интерферонов. Уровень инвалидизации по стандартам Expanded Disability Status Scale (EDSS) варьировал от 3 до 6,5; для успешной квалификации участники должны были испытать более одного релапса и/или иметь новый T2 или Gd-активный очаг на МРТ в течение последних 12 месяцев. Пациенты были рандомизированы (1:1) в группу кортикотропина (80 U IM \times 3) или в группу метилпреднизолона (1g IV \times 1) — оба препарата назначались ежемесячно на протяжении 6 месяцев. Регистрировались все релапсы (primary outcome), EDSS и побочные эффекты.

19 пациентов были рандомизированы с учетом возраста и пола. Группа кортикотропина: $n = 10$, средний (mean) EDSS $4,4 \pm 1,4$. Группа метилпреднизолона: $n = 9$, EDSS $4,7 \pm 1,4$. В течение 6 месяцев пульс-терапии, 0 релапсов было зарегистрировано в группе кортикотропина, и 4 релапса (у двух пациентов) в группе метилпреднизолона. Mean EDSS на 3-й месяц снизился до $3,9 \pm 2,0$ (по сравнению с началом исследования $-0,67$; $P = 0,028$) в группе кортикотропина, и до $3,9 \pm 1,6$ в группе метилпреднизолона ($-0,72$; $P = 0,058$). К 6-му месяцу в группе кортикотропина наблюдалась тенденция к снижению EDSS ($-0,55 \pm 0,86$; $P = 0,075$); в группе метилпреднизолона: $-0,34 \pm 1,07$; $P = 0,401$. Наиболее частыми побочными эффектами в обеих группах были мочеполовые и респираторные инфекции.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения потенциальной роли пульс-терапии кортикотропином в лечении рассеянного склероза. Предполагается, что кортикотропин может быть успешно использован при непереносимости системных кортикостероидов. Для решения вопроса о возможном превосходстве кортикотропина или использовании в виде иммуномодифицирующей терапии, необходимо более масштабное исследование.

Коррекция токсического поражения клеток печени животных тритерпеновыми производными

*Е. П. Бессергенева¹, Н. А. Жукова¹, И. В. Сорокина¹,
Д. С. Бабеев¹, Т. Г. Толстикова¹, Д. Е. Семенов²*

*¹ФГБУН «Новосибирский институт органической химии
им. Н. Н. Ворожцова» СО РАН, Новосибирск;*

²ГБУ НИИ РППМ СО РАМН, Новосибирск

Цель работы — изучение динамики биохимических показателей крови и популяционных изменений гепатоцитов у крыс при сочетании токсическом поражении печени четыреххлористым углеродом и этанолом под воздействием бетулоновой кислоты (БК) и ее аланинамида (АБК) в сравнении с фармакопейным препаратом гептралом.

Эксперимент выполнен на 75 белых беспородных крыс-самках. Фиброз печени моделировали путем внутрижелудочного введения тетрахлорметана (0,1 мг/кг) в раствор растительного масла трижды в неделю, в сочетании с 5 % раствором этанола в качестве питья в свободном доступе на протяжении 6 недель. Животные были разделены на 5 групп: I — CCl₄ + спирт (негативный контроль); II — гептрал (6 мг/кг); III — БК; IV — АБК (50 мг/кг в

водно-гвиновом растворе); V — интактные животные (позитивный контроль). БК, АБК и гептрал вводили со 2 по 6 неделю эксперимента, ежедневно внутривенно. Животных выводили из эксперимента через 3, 6 и 8 недель. Проводили биохимический анализ крови, щелочную диссоциацию печени для оценки доли многоядерных гепатоцитов и соединительнотканного компонента.

В ходе эксперимента показано, что введение гептрала не оказало существенного положительного влияния на течение патологического процесса (сохраняются высокие уровни ферментов, картина щелочной диссоциации существенно не отличалась от I группы). Введение животным БК приводит к снижению активности ферментов цитолиза (АСТ, АЛТ), однако не влияет на уровни ЩФ и ЛДГ, повышает регенераторную активность печени только на 3-й неделе, не оказывая значимого влияния на биохимические показатели и популяционную динамику гепатоцитов через 6 и 8 недель эксперимента. В то время как введение АБК снижает уровни как АЛТ, АСТ (на 42 % по сравнению с I группой), так и ЩФ и ЛДГ через 3, а также 6 недель эксперимента. Концентрация ядер, абсолютное число гепатоцитов существенно увеличились лишь через 6 недель на 7 и 54 % соответственно.

Показано, что АБК на фоне длительного внутривенного введения купирует признаки, как холестаза, так и цитолиза, увеличивая регенераторный потенциал печени, проявляя свойства высокоактивного гепатопротектора. БК частично купирует признаки холестаза, улучшает популяционную динамику гепатоцитов, не оказывая существенного влияния на пролиферативный резерв печени во время восстановительного периода. Внутривенное длительное введение гептрала не оказывает существенного влияния на уровень ферментов цитолиза и сохранность пула гепатоцитов у крыс на фоне токсического гепатита.

Оценка сравнительной эффективности капсул тамсулозина с модифицированным высвобождением

Е. В. Блынская¹, В. К. Алексеев², Н. А. Уваров²

¹ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва;

²Московский государственный университет тонкой химической технологии имени М. В. Ломоносова, Москва

Цель. Изучение сравнительной фармакодинамической активности тамсулозина в капсулах с модифицированным высвобождением по 0,4 мг (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) и препарата «Омник[®]» в капсулах по 0,4 мг («Яманучи Юроп Б. В.», Нидерланды).

Методы. Опыты проводили на беспородных белых крысах самцах белых беспородных мышках самцах массой разведки питомника РАН «Рапполово» (Ленинградская область). Простатит вызывали однократным ректальным введением смеси 1:1 10 % димексида (пенетранта) и скипидара в количестве 1 мл. Суточный диурез оценивался непосредственно до введения флогогенного агента, после развития простатита и в конце вторымесечной терапии. Для оценки тяжести состояния крыс использовали гистологический контроль, взвешивание простаты перед изъятием для гистологического исследования и прижизненную оценку диуреза на разных этапах лечения. Для моделирования гиперплазии простаты крыс самцов кастрировали под эфирным наркозом. Затем все прооперированные животные были разделены на три группы по 10 особей в каждой. 1 группа животных получала тестостерона пропионат в дозе 0,1 мг/кг в течение 3 недель 2 группа животных получала тестостерона пропионат в дозе 0,1 мг/кг и исследуемый препарат перорально ежедневно в дозе 0,4 мг/кг в течение 3 недель. 3 группа животных получала тестостерона пропионат в дозе 0,1 мг/кг и «Омник[®]» перорально ежедневно в дозе 0,4 мг/кг в течение 3 недель.

Результаты. Полученные результаты не показали статистически значимых различий относительно влияния на диурез и простатит капсул тамсулозина модифицированного высвобождения и препарата «Омник[®]». Данные взвешивания простаты у крыс с экспериментальной гипертрофией предстательной железы позволяют сделать вывод, что у животных опытных групп, получавших капсулы тамсулозина модифицированного высвобождения и «Омник[®]» в дозе 0,4 мг/кг на фоне кастрации и введения тестостерона, гипертрофия была менее выражена, чем у самцов контрольной группы.

Выводы. Таким образом, в опытах на крысах с экспериментальным простатитом и экспериментальной гиперплазией простаты установлена сравнительная фармакодинамическая активность капсул тамсулозина модифицированного высвобождения.

Сравнительное изучение антигипоксической и гиполлипидемической активности нормостатина

Е. В. Блынская¹, О. А. Чернова², В. К. Алексеев¹

¹ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

²ООО «ЭкоФармИнвест», Москва

Цель. Изучение сравнительной антигипоксической и гиполлипидемической активности нормостатина.

Методы. Для моделирования экспериментальной дислипидемии (ЭД) использована диета (24 дня), содержащая в стандартном корме 5 % холестерина и 30 % ненасыщенных жиров в виде свиного жира. Эксперименты выполнялись на нелинейных белых крысах-самцах. Всего было сформировано 5 экспериментальных групп: Интактные животные (ложнооперированные); контрольная группа ЭД + плацебо; Опытная группа 1 — ЭД + Аторвастатин (2,0 мг/кг); Опытная группа 2 — ЭД + Мексикор (20,0 мг/кг); Опытная группа 3 — ЭД + нормостатин (20,0 мг/кг). Объекты исследования: «Аторвастатин» таблетки 0,01 г — № 30 производства фирмы «Пфайзер», (Германия). «Мексикор», капсулы, 100 мг № 20, производства Мосхимфармпрепараты (Россия), нормостатин, капсулы — комбинированная лекарственная форма, содержащая количество (мг) аторвастатина и мексикора, эквивалентное содержанию в препаратах Аторвастатин и Мексикор (ООО «ЭкоФармИнвест», Россия). Сравнительная эффективность препаратов оценивалась по поведенческим реакциям в тесте «Открытое поле»; биохимическим — липидный спектр.

Результаты. Изучение показателей функционального состояния центральной нервной системы экспериментальных животных на фоне терапии свидетельствует о том, что нормостатин обладает антигипоксическими свойствами, превосходя эффекты препаратов «Мексикор» и «Аторвастатин». Нормостатин обладает выраженными гиполлипидемическими свойствами, снижает содержание общего холестерина, повышает содержание липопротеинов высокой плотности и снижает содержание липопротеинов низкой и очень низкой плотности, причем его эффективность превосходит эффект препарата «Аторвастатин».

Выводы. Таким образом, в условиях ЭД нормостатин обладает антигипоксическими и гиполлипидемическими свойствами. Эффективность нормостатина превосходит эффекты сравнимых препаратов «Мексикор» и «Аторвастатин».

Влияние Ноопепта на психофизиологические функции здоровых добровольцев

Н. Г. Богдан, Н. В. Колотилкинская, Б. А. Бадыштов, М. А. Яркова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучение влияния Ноопепта на психофизиологические показатели при курсовом приеме в условиях стрессового воздействия и оперативного покоя.

Методы. Использовались следующие психофизиологические методы: «Простая зрительно-моторная реакция» (ПЗМР), «Реакция на движущийся объект» (РДО), «Сложная зрительно-моторная реакция» (тест «Реакция выбора», РВ), «Помехоустойчивость», «КЧМ» (критическая частота световых мельканий). Ноопепт назначался в течение 14 дней в суточной дозе 20 мг. Моделирование стрессового воздействия на здоровых добровольцев осуществлялось с помощью звукового сигнала интенсивностью 70 дБ и частотой 4000 Гц, подаваемого через наушники.

Результаты. Анализ распределения индивидуальных оценок и динамики показателей ПЗМР свидетельствует о том, что Ноопепт способствует сохранению ранее приобретенных навыков выполнения данной реакции. Результаты теста РВ также свидетельствуют о позитивном влиянии Ноопепта, выразившемся в статистически достоверном снижении числа ошибок на главный и второстепенный цвета, как в условиях покоя, так и при стрессовом воздействии. Ноопепт обнаружил положительный эффект в тесте КЧМ. В обычных условиях препарат оказывал позитивное влия-

ние на зрительный анализатор, выразившееся в одновременном увеличении средней частоты слияния мельканий, средней частоты различения мельканий и среднего значения этих двух показателей, а в осложненных — в статистически достоверном увеличении интегрального показателя функционального состояния сенсорной системы — средней частоты слияния/различения мельканий. Положительное влияние Ноопепта на функциональное состояние систем сенсомоторной координации выразилось в увеличении числа точных реакций в тесте РДО, которое является одним из основных показателей качества выполнения данного теста. Однако, данный эффект наблюдался лишь в при исследовании в условиях покоя. Согласно результатам теста «Помехоустойчивость» курсовой прием Ноопепта при работе в обычных условиях сопровождался снижением среднего времени реакции, числа опережающих реакций и повышением точности выполнения теста. Последнее было установлено и в осложненных условиях и, кроме того, дополнено снижением числа запаздывающих реакций под действием Ноопепта.

Выводы. В обычных и осложненных стрессовым воздействием условиях Ноопепт при курсовом приеме в дозе 20 мг в день в течение 14 дней продемонстрировал эффективность во влиянии на психофизиологические характеристики здоровых добровольцев и способность купировать симптомы развивающегося в процессе работы умственного утомления.

Антиаритмическая активность новых производных индола

С. К. Богуш¹, П. А. Галенко-Ярошевский¹,
Н. Л. Шимановский², А. С. Духанин², К. Ф. Суздаев³

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону

Цель. Выявить среди новых производных индола (ПИ) вещества, обладающие высокой антиаритмической активностью для возможного применения в кардиологической практике.

Методы. Исследованию было подвергнуто 32 оригинальных ПИ, синтезированных в Южном федеральном университете. Антиаритмические свойства соединений изучались в условиях нарушений сердечного ритма периферического [на аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбариевой, хлоридцезиевой, строфантиновой, и адреналиновой моделях аритмии, а так же при предсердных (вызванных разрушением синусового узла) и желудочковых (индуцированных инфарктом миокарда) формах нарушений сердечного ритма] и центрального (в условиях введения в IV желудочек мозга микродоз аконитина, строфантина и цезия хлорида) генеза в опытах на нелетельных крысах, кроликах, морских свинках, кошках и собаках согласно Методическим указаниям по изучению антиаритмической активности фармакологических веществ (Н. В. Каверина и соавт., 2005; П. А. Галенко-Ярошевский и соавт., 2012).

Результаты. В процессе скрининговых исследований ПИ выявлено 12 веществ, обладающих выраженными антиаритмическими свойствами, среди которых наиболее значимую активность проявляло соединение с SS-68 (лабораторный шифр), превосходящую такую же (в зависимости от модели аритмии) референтных препаратов — лидокаина, аймалина, этацизина и амиодарона. Соединение с SS-68 проявляло в основном свойство антиаритмика III, а также I, II и IV. Кроме того SS-68 оказывало блокирующее влияние на If каналы (было сопоставимо с ивабрадином); практически не изменяло коррегированный QT (QTc).

Выводы. Исследованные новые ПИ являются носителями антиаритмических свойств. Наиболее значимую активность проявляло соединение с SS-68, которое рекомендуется для углубленных доклинических исследований.

Перспективы включения иммуотропных препаратов в комплексное лечение туберкулеза органов дыхания

Н. В. Богуш¹, В. А. Стаханов¹, С. И. Павлова^{1,2},
И. Б. Жукова¹, И. Г. Козлов^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

Минздрава России, Москва;

²ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева Минздрава России, Москва

Цель. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в первые годы нового столетия остается стабильной. Отмечается лишь небольшое снижение показателей заболеваемости и смертности. Показатель заболеваемости в 2003 г. составлял 86,1 на 100 тыс. населения, а в 2011 г. достиг значения 76,9 на 100 тыс. населения, а показатель смертности соответственно — 21,8 и 15,3 на 100 тыс. населения. Однако эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания остается невысокой. Клиническое излечение впервые выявленных больных, зарегистрированных в 2008 г., составило 69,6 %, при наличии бактериовыделения — 57,6 % и распада легочной ткани — 53,6 %. Ниже эти показатели были у больных из группы «рецидивов», соответственно: 52,9, 42,3 и 39,3 %. В то же время значительно возрос уровень первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), который в 2003 г. составлял 8,3 %, а в 2009 г. — уже 15,6 %. Уровень вторичной МЛУ вырос с 16,2 до 28,8 % соответственно. Туберкулез возникает у иммунокомпрометированных лиц на фоне вторичного иммунодефицита. Патогенетически обоснованным может стать включение в комплексную терапию туберкулеза легких, в частности с МЛУ МБТ, иммуотропных препаратов.

Методы. В исследование клинко-иммунологической эффективности иммуномодуляторов полиоксидоний, ронколейкин и неовир было включено 194 пациента с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания. Всем больным проводилось комплексное обследование и лечение, включавшее клинические, рентгеномографические, лабораторные, инструментальные методы исследования, а также изучение ряда иммунологических показателей до и после проведения иммуотропной терапии.

Результаты. У больных, в комплексное лечение которых были включены иммуномодуляторы, по сравнению с пациентами, получившими только стандартную химиотерапию, наблюдалась более быстрая ликвидация симптомов интоксикации, нормализация основных лабораторных показателей. При рентгеномографическом обследовании в более ранние сроки отмечалось уменьшение инфильтрации легочной ткани, закрытие деструкции и уменьшение размеров полостей распада. В значительно более ранние сроки наступало абациллирование больных.

Выводы. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что включение иммуотропных препаратов в комплексное лечение туберкулеза органов дыхания, в том числе с лекарственной устойчивостью МБТ, позволяет значительно повысить эффективность лечения и является перспективным направлением патогенетической терапии туберкулеза.

Изучение химиопротективной активности нестероидных противовоспалительных препаратов в эксперименте

Л. З. Болиева, А. Р. Чочиева, М. Т. Койбаева

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ

Цель. Изучение влияния селективных ингибиторов ЦОГ-2 мелоксикама и целекоксиба и неселективного ингибитора ЦОГ кислоты ацетилсалициловой на экспериментальный канцерогенез молочной железы, печени и пищевода у крыс.

Методы. Эксперимент проводился на крысах линии Вистар. Новообразование молочной железы индуцировали при помощи N-метил-N-нитрозомочевины, печени и пищевода при помощи N-нитрозодиаэтиламина. В качестве модификаторов канцерогенеза животные опытных групп получали с кормом мелоксикам, целекоксиб или кислоту ацетилсалициловую (АК). Эффективность

модифицирующего воздействия оценивали по изменению частоты возникновения опухолей, индекса множественности (ИМ), среднего латентного периода и темпов роста новообразований, степени малигнизации неопластических изменений.

Результаты. Применение АК, мелоксикама, цецекоксиба приводило к достоверному уменьшению числа животных с опухолями молочной железы с 95,5 % в контрольной группе до 65, 47,8 и 47,3 % соответственно, при увеличении среднего латентного периода возникновения и замедлении темпов роста новообразований. Частота возникновения неопластических изменений в ткани печени составила в группах животных, получавших АК, цецекоксиб или мелоксикам, 76,2 % ($p > 0,05$), 65,28 и 66,6 % ($p < 0,05$) против 91,7 % в контроле. Опухоли пищевода развились у 91,3 % крыс контрольной группы, ИМ составил $4,22 \pm 0,33$ опухоли на крысу. В группе животных, получавших АК, новообразования развились у 84,2 % ($p > 0,05$) крыс при ИМ $4,11 \pm 0,5$ ($p > 0,05$). Применение цецекоксиба и мелоксикама также не приводило к достоверному снижению частоты возникновения опухолей пищевода, однако ИМ составил в этих группах $2,61 \pm 0,44$ и $2,34 \pm 0,21$ ($p < 0,01$). Средний балл микроскопических изменений снижался при применении цецекоксиба или мелоксикама в 1,4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. На всех экспериментальных моделях отмечено увеличение продолжительности жизни и выживаемости животных в группах, получавших мелоксикам или цецекоксиб.

Выводы. Нами получены данные о наличии у селективных ингибиторов ЦОГ-2 химиопротективной активности в отношении новообразований молочной железы, печени и пищевода. Исследуемые вещества проявляли активность в отношении новообразований разной органной локализации и гистологического строения, а также были эффективны при введении после окончания канцерогенного воздействия, что может свидетельствовать об их антипромотормом действии и способности ингибировать канцерогенез независимо от влияния на этиологический фактор.

Влияние извлечений из цветков и листьев липы сердцевидной на поисковую активность мышей

В. Ц. Болотова, Т. М. Медведева,
И. Е. Каухова, Е. Б. Шустов

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург

Цель. Изучение влияния гранул на основе сухого экстракта из листьев липы (ГЭЛ) и сиропа на основе сухого экстракта цветков и листьев липы (СЭЛ) на поисковую активность мышей

Методы. Эксперименты проводили на 140 белых беспородных мышках-самцах массой 18 – 22 г. Животных поочередно помещали в коробку с отверстиями в крышке и подсчитывали количество «выглядываний» каждой мыши за 3 минуты. ГЭЛ вводили перорально, предварительно растворив в воде очищенной, в диапазоне доз от 6,5 до 650 мг/кг; СЭЛ вводили перорально в диапазоне доз от 0,05 до 10 мл/кг. Препаратом сравнения был выбран экстракт валерианы (3 мг/кг). Животные контрольной группы получали воду очищенную. Через 60 минут после введения препаратов повторно определяли количество «выглядываний» животных.

Результаты. В группе животных, получавших экстракт валерианы в дозе 3 мг/кг по сравнению с контрольной группой мышей, наблюдали снижение исследовательской активности на 33,7 %. В группе опытных животных, получавших ГЭЛ в дозах 6,5, 65 и 650 мг/кг, по сравнению с группой контрольных животных, наблюдали уменьшение исследовательской активности на 47,5, 37,5 и 12,5 % соответственно. При введении гранул в дозах 325 мг/кг, по сравнению с контрольной группой животных, статистически значимых различий не было. В группе животных, получавших СЭЛ в дозах 0,05, 0,1, 1, 10 мл/кг, по сравнению с контрольной группой, происходило уменьшение исследовательской активности на 56,2, 41,2, 68,7 и 25 % соответственно. При введении сиропа в дозе 5 мл/кг статистически значимых различий с группой контрольных мышей не наблюдали.

Выводы. Максимальный седативный эффект наблюдали в группах животных получавших ГЭЛ в дозе 6,5 мг/кг и СЭЛ — 1 мл/кг. По выраженности седативного действия ГЭЛ и СЭЛ превосходили активность экстракта валерианы (3 мг/кг) на 14 и 35 %

соответственно. По эффективности СЭЛ, который представлен суммой биологически активных веществ (БАВ) смеси цветков и листьев, оказывал более выраженный седативный эффект, чем у ГЭЛ, содержащий только сумму активных веществ листьев липы. При совместном использовании цветков и листьев липы наблюдали синергичный аддитивный эффект, который, вероятно, обусловлен присутствием в них комплекса биологически активных веществ, в том числе тритерпеновых сапонинов, гликозида гесперидина и полисахаридов.

Способ оценки эффективности лечения больных ишемическим инсультом

Е. А. Борисова, К. М. Резников, В. И. Лаптева

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

Цель. Обосновать возможность прогнозирования эффективности лечения больных ишемическим инсультом.

Методы. Пролечены 40 больных с диагнозом «Ишемический инсульт», которые получали стандартное лечение. У всех больных до лечения, на 7-е сутки и на 14-е сутки проводили измерение разности температур с помощью микропроцессорного регистратора разности температур в биологически активных точках (БАТ) С7, G1 4 и E36, а также оценку динамики объективного состояния по шкалам NIHSS, Оригинальной, САН и Бартел. Материалы обработки статистически.

Результаты. Наиболее выраженные изменения разности температур (ΔT) БАТ у больных отмечались в точке С7 канала сердца, причем у 25 % показатели ΔT БАТ на 7-е сутки не превысили 20 % от начала исследования. Отмечены следующие изменения: в точке С7 частота положительных изменений ΔT за 1 мин увеличилась на 8,6 %; частота отрицательных изменений — на 9,8 %; длительность положительных изменений за 1 мин увеличилась на 13,1 %; отрицательных изменений — на 12,3 %. По шкале NIHSS показатель неврологического дефицита уменьшился на 16,8 %; по шкале Оригинальной он увеличился на 6,3 %. По шкале САН при выписке самочувствие больных улучшилось на 94,8 %; настроение — на 97,8 и активность — на 80,5 %; показатели уровня качества жизни по шкале Бартел улучшились на 32 %. В группе пациентов, составивших 75 %, на 7 сутки исследования установлено: в точке С7 частота положительных изменений ΔT за 1 мин увеличилась на 23,5 %; частота отрицательных изменений — на 38,8 %; длительность положительных изменений за 1 мин увеличилась на 40 %; отрицательных изменений — на 30,9 %. При анализе объективных данных по шкале NIHSS показатель неврологического дефицита в этой группе уменьшился на 65,7 % ($p < 0,05$); по шкале Оригинальной он увеличился на 17 %. По шкале САН самочувствие улучшилось на 99 % ($p < 0,05$); настроение — на 102,8 и активность — на 81 %; показатели уровня качества жизни по шкале Бартел улучшились на 55 % ($p < 0,05$).

Выводы. Изменения разности температур в точке С7 канала сердца на 7-е сутки исследования более, чем на 20 % по сравнению с результатами начала исследования по показателям частоты и длительности изменений ΔT БАТ, позволяют прогнозировать хорошие результаты восстановления нарушенных функций нервной системы, психо-эмоционального статуса и уровня качества жизни больных ишемическим инсультом. Разработанный способ позволяет прогнозировать эффективность лечения больных ишемическим инсультом.

Методические подходы к оценке простатотропной активности новых лекарственных веществ

Т. Г. Боровская¹, А. В. Гудков², Т. И. Фомина¹,
С. И. Ксенева¹, М. Е. Полуэктова¹, А. В. Вычужанина¹,
Ю. А. Щемерова¹, О. А. Дель¹

¹ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

Цель. Создание экспериментальных моделей ХАБ категорий IIIA, IIIB и модели ДГПДЖ, при воспроизведении которых в предстательной железе крыс выявляются морфологические изменения, соответствующие таковым у пациентов с данными заболеваниями.

Методы. Эксперименты проведены на 90 крысах породы Вистар. ХАП IIIA воспроизводился путем прошивания предстательной железы крыс (возраст 3 мес) шелковой нитью. ХАП IIIB моделировали лигированием нижней полой вены крыс на уровне нижнего полюса почки до места впадения почечной вены в систему нижней полой вены. ДГПЖ моделировали путем двухмесячного введения сульфпирида крысам-самцам (возраст 10 мес). Выбор животных этой возрастной категории был обусловлен тем, что частота встречаемости ДГПЖ с возрастом увеличивается. Оценка результатов исследования проводилась морфологически с применением количественной оценки структурных изменений. При моделировании ХАП категории IIIA производилось определение содержания цинка методом спектрального анализа.

Результаты. У животных с моделью ХАП категории IIIA снижалось содержание цинка, площадь эпителиальных структур, концевых отделов железы и коллагеновых волокон, площадь инфильтрации возрастала. В модели ХАП IIIB возрастала площадь кровеносных сосудов, снижалась площадь коллагеновых волокон и эпителиальных структур. При моделировании ДГПЖ воспроизводились морфологические признаки аденоматозной формы гиперплазии (выявлялась пролиферация ацинусов с образованием папиллярных структур). Отмечалось увеличение площади концевых отделов эпителия, уменьшение просвета концевых отделов ацинусов, возрастание площади интерстициальной ткани, масса железы увеличивалась в 2 раза.

Выводы. Воспроизведенные у экспериментальных животных модели ХАП категории IIIA, категории IIIB, а также ДГПЖ имели все морфологические признаки этих заболеваний, что является важным моментом для дальнейшего исследования простатотропности новых лекарственных средств. Безусловно, необходимым условием правомочности этого эксперимента должно быть подтверждение эффективности препаратов в клинических условиях.

Нейропротекторное действие новых солей и композиций баклофена с органическими карбоновыми кислотами

Л. Е. Бородкина, В. В. Багметова

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Экспериментальное изучение нейропротекторного действия новых солей и композиций баклофена с органическими карбоновыми кислотами: лимонной, янтарной, яблочной, шавелевой, никотиновой, глутаминовой и глицином.

Методы. Скрининг веществ с нейропротекторным действием в ряду новых производных баклофена выполнен на крысах-самцах Вистар (200 – 220 г). Использованы модель ишемии мозга, вызванной гравитационными перегрузками в краниокаудальном векторе (ГИ) в сочетании с оценкой степени неврологического дефицита по шкале McGow, модель электросудорожного повреждения мозга максимальным электрошоком (МЭШ) с оценкой длительности комы, времени восстановления спонтанной двигательной активности и степени амнезии условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), выработанного перед МЭШ. Баклофен и его производные вводились животным в эквивалентных количествах (доза 1/10 от молекулярной массы) однократно внутрибрюшинно за 30 мин до моделирования нейропатологии. Контрольные крысы получали физиологический раствор в эквивалентном объеме. Статистическая обработка результатов: анализ Крускаллы – Уоллиса, критерий Данна.

Результаты. Баклофен и его производные проявляли нейропротекторную активность в условиях гравитационной ишемии: статистически значимо уменьшали степень неврологического дефицита. На модели МЭШ баклофен и его производные статистически значимо уменьшали длительность комы и время восстановления спонтанной двигательной активности у животных, предотвращали амнезию УРПИ. Перечисленные эффекты баклофена и его аналогов при моделировании МЭШ указывают на наличие у данного ряда веществ нейропротекторной и ноотропной активности. Все новые производные баклофена на обеих моделях нейропатологии превосходили по эффективности баклофен.

Выводы. Баклофен, а также его соли и композиции с органическими карбоновыми кислотами проявляют нейропротекторную

активность на моделях гравитационной ишемии и максимального электрошока. Все изученные соли и композиции баклофена более эффективны, чем баклофен, что может быть следствием потенцирующего влияния органических карбоновых кислот на эффекты баклофена.

Влияние фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноидные и флавоноидные комплексы на защитную функцию печени

Е. А. Боткин, О. Л. Кулагин,
А. А. Царева, Н. С. Додонов

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Цель. Изучить степень влияния фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноидные и флавоноидные комплексы, на систему антиоксидантной защиты и уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) печени в условиях токсического поражения четыреххлористым углеродом.

Методы. Объектами исследования служили фитопрепараты, изготовленные на основе лекарственного растительного сырья из лимонника китайского (*Schizandra chinensis* Bail.) родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.), корневищ левзеи (*Rhaponticum carthamoides*), сирени обыкновенной (*Syringa vulgaris* L.), Melissa лекарственной (*Melissa officinalis* L.). Изучение свойств препаратов проводили на белых лабораторных мышах по стандартным методикам, описанным в литературных источниках. Были сформированы 6 экспериментальных групп животных, группа положительного и отрицательного контроля, группа сравнения. Каждая группа включала 10 животных. Для моделирования токсического поражения печени с последующей оценкой ферментов, использовали четыреххлористый углерод. Данная методика общепризнана и адекватно моделирует токсическое поражение печени. Исследование соответствует этическим и правовым международным нормам.

Результаты. Проведенное исследование позволяет заключить, что выраженной гепатозащитной активностью обладают фитопрепараты, изготовленные на основе левзеи сафлоровидной, которые достоверно возвращают уровень ферментов печени к нормальному состоянию по сравнению с группой положительного контроля. Препараты на основе лимонника китайского также обладают выраженным гепатопротекторным действием, однако несколько меньше снижают уровень малонового диальдегида и статистически значимо повышают активность супероксиддисмутазы и каталазы в 1,5 раза. Настойка Melissa, как и препараты на основе левзеи достоверно снижала уровень ПОЛ, но не влияла на активность ферментов противоперекисной защиты. Настойка родиолы розовой достоверно снижает уровень ферментов, но в меньшей степени чем эталонный препарат. Из всех исследуемых препаратов только у жидкого экстракта сирени не выявлено статистически достоверного воздействия на звенья антиоксидантной защиты и уровень ПОЛ.

Выводы. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать препараты, на основе лимонника китайского, родиолы розовой, Melissa, в качестве соединений с выраженными антиоксидантными свойствами. Препараты, полученные из родиолы розовой и левзеи сафлоровидной, дополнительно демонстрируют выраженные гепатопротекторные свойства. Препараты, полученные из коры сирени, не проявляют гепатозащитных эффектов.

Особенности субъективной оценки действия ладастена и плацебо у больных неврастениями в зависимости от типологических характеристик α -ритма ЭЭГ

В. К. Бочкарев¹, С. А. Сюняков², М. А. Реутова²,
А. А. Шабанова², Г. Г. Незнамов²

¹ФГБУ «ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Анализ различий субъективной оценки действия ладастена больными тревожно-астеническими расстройствами с разными индивидуально-типологическими параметрами α -ритма

ЭЭГ. ЭЭГ бодрствующего покоя с оценкой абсолютной мощности частотных поддиапазонов α -ритма 8–9 Гц (α_1), 10–11 Гц (α_2), 12–13 Гц (α_3), полученных для правой затылочной области, СМИЛ, Шкала оценки выраженности симптоматики, методика субъективной оценки действия препарата, Шкала CGI, статистические методы (критерий Уилкоксона, Манна – Уитни, Стьюдента, корреляционный и кластерный анализ).

Методы. 30 больных (18–60 лет) с тревожно-астеническими расстройствами в рамках Неврастении (F 48,0) по МКБ-10. 1-я группа получала ладастен (11 женщин и 4 мужчин, средний возраст $34,2 \pm 8,36$ года), 2-я — плацебо (10 женщин и 5 мужчин, средний возраст $39,4 \pm 12,99$ года). Дизайн: скрининговая фаза, рандомизация, изучение действия однократной дозы ладастена (50 мг) или плацебо (1 таблетка) и курсового применения ладастена (100 мг в сутки) или плацебо (2 таблетки в сутки). Контрольные периоды: фон, 1, 3, 24, часа после однократного приема и 3-й, 7-й, 14-й, 21-й, 28-й дни курсовой терапии.

Результаты. По данным анализа α -ритма ЭЭГ выделены 2 кластера: с синхронизированной ЭЭГ (выраженным α -ритмом) — у 11 больных и десинхронизированной ЭЭГ (низкоамплитудным α -ритмом) — у 19 больных. Показана большая выраженность терапевтического действия и высокая эффективность ладастена и плацебо у больных с десинхронизированной ЭЭГ и личностными чертами эмоциональной неустойчивости и инертности, по сравнению с регистрируемой у больных с синхронизированной ЭЭГ и стеническими личностными особенностями. Установлено отсутствие зависимости субъективной оценки больными действия однократных тестовых доз ладастена и плацебо от индивидуальных различий организации ЭЭГ по показателям переносимости, желаний продолжить прием препарата, активирующего и успокаивающего действия. При длительном применении у больных с десинхронизированной ЭЭГ выявлена более высокая субъективная оценка действия ладастена и плацебо ($p \leq 0,05$), что согласуется с различиями в показателях их терапевтического действия и эффективности.

Выводы. Субъективная оценка однократных доз ладастена и плацебо не зависит от индивидуально-типологических различий больных неврастениями, регистрируемых по α -ритму ЭЭГ. При длительном применении ладастена и плацебо у больных с десинхронизированной ЭЭГ отмечается более высокая субъективная оценка действия препаратов, что соответствует различиям в результатах терапии.

Фармакокинетика сорбированного на нейтральном носителе афобазола у крыс и кроликов

П. О. Бочков, Е. А. Литвин, Д. В. Бастрыгин,
Е. В. Блынская, Г. Б. Кольванов, В. П. Жердев
ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Определить фармакокинетические параметры сорбированного на нейтральном носителе афобазола после перорального введения у крыс и кроликов.

Методы. Высокоэффективная жидкостная хроматография с УФ детектированием; некамерное фармакокинетическое моделирование.

Результаты. Основание афобазола, сорбированное на нейтральном носителе, предпочтительнее для создания пролонгированной лекарственной формы в сравнении с дигидрохлоридом афобазола. После перорального введения крысам препарат определяется в течение 3 ч. Время достижения максимальной концентрации (T_{\max}) препарата в плазме крови крыс составило 15 мин. Среднее время удерживания составило 1,10 ч; период полувыведения составил 0,78 ч. Значение скорости всасывания в системный кровоток составило $1,18 \text{ ч}^{-1}$. Значение степени превращения афобазола в метаболит М-11 составило 0,74. После перорального введения кроликам таблетированных форм сорбированного на нейтральном носителе афобазола препарат определяется в плазме крови животных в течение 8 ч. Значение T_{\max} составило 15 мин. Среднее время удерживания препарата составило 6,6 ч. Период полувыведения равен 4,25 ч. Значение скорости всасывания в системный кровоток составило $1,2 \text{ ч}^{-1}$.

Выводы. Определены фармакокинетические параметры сорбированного на нейтральном носителе афобазола после перорального введения у крыс и кроликов.

Основные параметры растворов натрия хлорида с различным окислительно-восстановительным потенциалом при хранении и разведении

А. Д. Брездынюк, И. В. Пустовалова, К. М. Резников

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

Цель. Изучить изменения основных параметров растворов натрия хлорида с различным окислительно-восстановительным потенциалом (ОВП) при разведении и хранении.

Методы. Растворы натрия хлорида: католит рН $9,8 \pm 0,3$ ОВП – 831 ± 24 мВ, анолит рН $6,6 \pm 0,3$ ОВП + 761 ± 24 мВ получали на аппарате «КАРАТ» (ООО «СЭЛ»), сертификат соответствия № РОСС RU.АЯ60.В21242 № 0021338. Величины ОВП и рН измеряли ионометром «рН 150 М» в соответствии с инструкцией по эксплуатации. Материалы обработаны статистически.

Результаты. При хранении ОВП анолита (А) практически не меняется в течение 20 дней. ОВП католита (К) через 1 ч увеличился на 11 % ($p < 0,05$), через 5 ч на 124 % ($p < 0,05$). ОВП растворов натрия хлорида нагретых до 20–50 °С и после замораживания у А увеличился на 4 %, у К на 66 %, при размораживании увеличился на 9 % у А и 106 % у К ($p < 0,05$). При разведении водой в соотношении 1:10 – 1:100 ОВП А снижается с увеличением разведения на 4–9 %, в разведении 1:80 — не отличается от воды. ОВП К увеличивается в разведениях 1:10 – 1:20 на 114–120 % ($p < 0,05$). При разведении К и А спиртом этиловым в соотношении 1:100 – 1:20 происходит снижение ОВП А на 1–68 и повышение ОВП К на 14–46 %. При хранении образцов содержащих спирт через 1 ч ОВП изменяется на 2–20 %. При смешивании К и А друг с другом полученные образцы в соотношении 1:1 достоверно отличаются от исходного К на 166 %, от А на 34 % ($p < 0,05$). При увеличении доли содержания А в образцах (1:2 – 1:10) ОВП не меняется и не отличается от ОВП А (0,3–4 %). При увеличении доли содержания К, ОВП образцов плавно снижается с каждым разведением на 50–70 мВ. В разведении (1:10) ОВП образцов уменьшился на 92 % по сравнению с ОВП К ($p < 0,05$).

Выводы. 1. При хранении анолита за 20 дней его параметры практически не изменились. 2. Показатель ОВП католита резко повышается в течение 5 часов. 3. Увеличение температуры до 50 °С и снижение ниже нуля °С приводит к достоверному увеличению ОВП католита и анолита. 4. При разведении водой у анолита медленнее изменяется ОВП, чем у католита. 5. Добавление небольшого количества спирта этилового (1:100 – 1:20) к растворам натрия хлорида с различным окислительно-восстановительным потенциалом не вызывает достоверного изменения их параметров. 6. При смешивании католита и анолита между собой параметры образцов достоверно отличаются от исходных растворов и приближаются по своим показателям к раствору.

Расчет физико-химических параметров производных конденсированных азолов для поиска *in silico* фармакологически активных веществ

А. А. Бригадирова, М. Е. Брилькова, Е. В. Кардаш

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Расчет физико-химических параметров новых производных конденсированных азолов и создание набора данных для компьютерного поиска фармакологически активных веществ.

Методы. Химическая структура 1366 новых производных конденсированных азолов была представлена в виде основной конденсированной системы с заместителями R_1 , R_2 и R_3 . Рассчитан молекулярный вес MW соединений. Липофильность $\log P$ (логарифм коэффициента распределения в системе «октанол – вода») вычислялась с применением нескольких схем фрагментного приближения [Broto, 1984; Ghose, 1987; Viswanadhan, 1989]. Стерический параметр, молекулярная рефракция MR, рассчитывалась по

классической аддитивной схеме в модификациях [Июффе, 1983; Ghose, 1987; Viswanadhan, 1989]. Электронными характеристиками служили заряды на атомах Q, рассчитываемые по методу AM1 [Dewar, 1985; Минкин, 1997], с предварительной оптимизацией конформации методом молекулярной механики MM2 [Буркерт, 1986; Кларк, 1990]. Значения $\log P$, MR и Q вычислялись для молекулы в целом и для каждого из заместителей R_1 , R_2 и R_3 .

Результаты. Молекулярный вес 1366 исследованных производных конденсированных азолов MW0 принимал значения от 133,1 до 815,1 у.е. Величина липофильности для молекулы в целом $\log P_0$ варьировалась от 0,99 до 7,57. Показатель молекулярной рефракции для всей молекулы MR0 изменялся от 38,5 до 180,8 см³/моль. Анализ значений MW и $\log P$ показал, что среди 1366 производных конденсированных азолов 1319 соединений отвечают правилу Липински для лекарственно подобных структур ($-5 \leq \log P \leq 5$ и $50 \leq MW \leq 500$) и только 47 структур не соответствуют этой закономерности. Найденные 47 соединений следует рассматривать как не очень перспективные для создания на их основе лекарственных препаратов, поскольку из-за высокой липофильности, большого размера молекулы и значительного молекулярного веса эти вещества будут иметь неблагоприятные показатели фармакокинетики. Для преодоления этого недостатка может понадобиться создание специальных лекарственных форм (липосомы, микрогранулы, микрокристаллы и т.п.), что приведет к существенному увеличению стоимости готового лекарственного препарата.

Выводы. Создан набор данных по физико-химическим параметрам новых производных конденсированных азолов. Рассчитанные параметры были применены для отбора перспективных соединений в соответствии с правилом Липински. В дальнейшем полученный набор данных будет использован для создания специализированной базы данных, QSAR-анализа и поиска *in silico* новых веществ с заданной фармакологической активностью.

Различное влияние фуросемида на экскреторную функцию почек крыс в разное время суток

В. М. Брюханов

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Барнаул

Цель. Выявить особенности влияния диуретика фуросемида на экскреторную функцию почек крыс при его введении в разное время суток и установить причины обнаруженных различий.

Методы. В экспериментах на 45 крысах массой 200 – 250 г исследовали экскреторную функцию почек при обычном световом режиме. В моче, собранной за 6 ч и за сутки, определяли содержание Na⁺, K⁺, креатинина, как показателя клубочковой фильтрации, а также фуросемида методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Половине крыс фуросемид вводили внутривентриально в дозе 20 мг/кг в 12⁰⁰, остальным — в 24⁰⁰. Исследование морфологической структуры нефрона крыс проводили в разное время суток, используя программный пакет Axio Vision 4.7 (Carl Zeiss, Germany).

Результаты. Фуросемид оказывал мощное воздействие на почки как при дневном, так и при ночном введении. Оказалось, что процессы нарастания диуретической реакции и выделения с мочой Na⁺ происходят отнюдь не параллельно. Диуретический эффект равномерно распределялся на протяжении суток. Экскрецию Na⁺ характеризовала иная динамика. Уже за первые 6 ч обеспечивалось 90 % суточного натрийуреза. Динамика экскреции фуросемида практически соответствовала таковой для Na⁺. Экскреция креатинина после инъекции препарата значительно возрастала. Введение фуросемида в 24⁰⁰ сопровождалось развитием более выраженного мочегонного и натрийуретического действия, особенно в первые 6 ч после инъекции, в сравнении с введением в 12⁰⁰. В дальнейшем ночной диуретический, но не натрийуретический, эффект компенсировался в последующие до окончания суток часы. При этом отмеченные различия происходили на фоне сопоставимой экскреции фуросемида с мочой, обеспечивавшей выделение 55 – 60 % от введенной дозы препарата за первые 6 ч как после ночного, так и после дневного введения. Установлено, что выявленные различия эффектов фуросемида обусловлены не одинаковой функциональной активностью почек в разное время

суток. С помощью морфологического исследования показано, что у крыс, являющихся типичными ночными грызунами, уровень метаболизма и биосинтетической активности в клетках дистального нефрона в ночной период времени существенно превосходит дневной.

Выводы. 1. Действие фуросемида в отношении экскреторной функции почек крыс различается в зависимости от времени введения с более выраженным эффектом в первые часы после ночного внутривентриального введения в дозе 20 мг/кг. 2. Выявленные различия определяются функциональной активностью почек крыс, которая не одинакова в ночной и дневной периоды суток.

Особенности фармакокинетики пролонгированной формы спазмолитика Тримебутина

О. С. Брюшинина, Р. В. Гурто, А. В. Кайгородцев

ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель. Изучение фармакокинетики пролонгированной формы лекарственного средства (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 300 мг) в сравнении с не пролонгированным лекарственным средством — Тримедат (таблетки 200 мг).

Методы. Фармакокинетическое исследование проводили на лабораторных кроликах. Дизайн исследования — открытая рандомизированная перекрестная схема. Животных разделяли на две группы. Одной группе кроликов вводили таблетки пролонгированного действия, другой — Тримедат, таблетки 200 мг производства ОАО «Валента Фармацевтика» (по одной таблетке каждому животному). Забор проб крови у кроликов осуществляли через 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 12 ч. после введения препарата. Из полученных образцов крови получали плазму. Через 7 дней эксперимент повторяли, меняя препараты в группах. В пластиковые пробирки добавляли 200 мкл плазмы и 600 мкл ацетонитрила. Содержимое пробирки тщательно перемешивали в течение 10 мин, после чего центрифугировали при 5000g 10 мин. Супернатант отбирали, фильтровали через фильтры типа Millipore с диаметром пор 0,2 мкм, аликвоту — 5 мкл использовали для хроматографического анализа. Определение концентрации основного метаболита тримебутина (N-TMB) в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для идентификации и количественного анализа использовали масс-спектрометрический детектор.

Результаты. Показано, что достижение максимальной концентрации активного метаболита тримебутина в плазме крови животных, получавших экспериментальный лекарственный препарат, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 300 мг, наступает на 3,2 ч, а после приема препарата Тримедат, таблетки 200 мг наступает на 2-й час. Среднее значение C_{max} N-TMB, определяемое в плазме крови животных для экспериментального препарата составило — 6,85 мг/мл, а для препарата Тримедат — 4,73 мг/мл. Период полувыведения, рассчитанный для таблеток пролонгированного действия, составил 2,9 ч, а для препарата Тримедат — 2,3 ч.

Выводы. С помощью ВЭЖХ-МС метода была оценена концентрация метаболита тримебутина в плазме крови кроликов после однократного внутривентриального введения препарата таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 300 мг и препарата Тримедат, таблетки 200 мг, на протяжении 12 часов. Показано, что фармакокинетика N-TMB пролонгированной формы лекарственного препарата отлична от зарегистрированного в России не пролонгированной формы Тримебутина.

Методические подходы к доклинической оценке влияния гомеопатических средств на антенатальное созревание плода и постнатальное развитие потомства

Л. И. Бугаева

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

В связи с внедрением в клиническую практику новых гомеопатических ЛС (ГЛС), созданных на основе СМД антител к эндоген-

ных регуляторам, спектр показаний которых распространяется на беременных и кормящих женщин, а также и детей раннего возраста, разработка способов доклинической оценки их безопасности является актуальной. Целью работы явилось обоснование разработанного комплекса методических подходов по изучению влияния ГЛС на антенатальное созревание плода и постнатальное развитие потомства

Определение спектра методических подходов базируется на возможных этапах воздействия ГЛС. 1 этап: антенатальное воздействие препаратом, регистрируемое в антенатальный и постнатальный периоды развития плода; 2 этап: не прямое воздействие ГЛС на плод при введении лактирующим самкам; 3 этап: прямое воздействие препаратом на потомство в постнатальном периоде развития. Степень доказательности действия ГЛС оценивается достаточным контролем: интактным, и получавшим растворитель (в равных опыту объемах) и статистической обработкой.

На 1-м этапе испытуемый ГЛС вводится в течение 20 дней группам беременных самок в двух дозах (терапевтической и токсической). На 21 день проводится эвтаназия половине самок группы, а другая часть оставляется до родоразрешения. Оценка влияния ГЛС в данной серии испытаний на антенатальное и постнатальное развитие плода проводится по классическим методическим подходам, разработанным в РФ для аллопатических препаратов. На втором этапе: испытуемый ГЛС вводят в течение всего периода лактации крысам матерям, вскармливающих фиксированные пометы крысят. Исследуется: состояние лактирующей самки, а также качество физического развития потомства, начиная от молочного возраста до периода половозрелости. На 3-м этапе ГЛС вводят непосредственно потомству крысят с 3-го дня после их рождения до периода половозрелости. Оценка влияния препарата проводится в комплексе оценок физического и полового развития потомства, с одновременным изучением гематологических, биохимических, функциональных показателей и патоморфологических исследований

Полагаем, что использование данных методических подходов, позволит на уровне доклинических испытаний всесторонне оценивать не только качество влияния ГЛС на плод и потомство, но и прогнозировать степень их безопасности и последующую возможность применения в детской практике.

Эмбриотропные свойства препарата фенотропил

Л. И. Бугаева, Т. Д. Денисова,
Ю. А. Морозова, И. Н. Тюренков

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Изучить влияние препарата фенотропил на процессы органогенеза.

Методы. Эксперименты проведены на 60 беременных крысах самках и 20 пометах крысят. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики ст. 11 Федерального закона от 12.04.2010 г. Беременных самок разделили на 4 группы по 15 особей. Группа контроль (интактный), группы 1, 2 и 3 — опытные, которым в период органогенеза, интрагастрально вводили фенотропил в дозах 50, 250 и 500 мг/кг, соответственно. На 20 день беременности, самок после эвтаназии (метод дислокации шейных позвонков) вскрывали, подсчитывали количество живых и резорбированных плодов, а также вычисляли пред- и постимплантационную гибель. У плодов измеряли массу (г) и краниокаудальные размеры (см). У разродившихся 20 самок (по 10 в контроле — интактном и опыте, получавшем фенотропил в дозе 50 мг/кг), отмечали численность помета и его физическое развитие в постнатальный период. Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием программы Microsoft Excel. О достоверности судили по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты. У беременных самок в опытных группах отмечено, что индекс плодовитости не изменялся относительно контроля. При этом эмбриональная гибель плодов, у самок не изменялась в 1-й опытной группе, но повышалась на 10–20% ($p > 0,05$), соответственно во 2-й и 3-й группах. У выделенных плодов от-

мечено, что в 1-й опытной группе число эмбрионов самцов было выше на 30%, а число эмбрионов самок — меньше на 20%, их краниокаудальные размеры и масса соответствовали контролю. Во 2-й и 3-й опытных группах различий по размерам и половой принадлежности у плодов не установлено, а их масса несколько снижалась. В наблюдениях за потомствами крысят отмечено, что прирост их массы был идентичен относительно контроля, а в физическом развитии, у опытной группы опережались сроки обрастания шерстным покровом, формирования сенсорно-двигательных рефлексов и мышечной силы, но снижались эмоциональность и исследовательская активность в тесте открытое поле.

Выводы. Препарат фенотропил, при введении беременным самкам не влияет на процессы органогенеза, регистрируемые в антенатальный и постнатальный период развития потомства.

Влияние йодосодержащих препаратов на накопление йода в щитовидной железе

М. В. Булатова

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Известно, что йодид калия активно поглощается клетками щитовидной железы, окисляется до йода и участвует в йодировании тиреоглобулина. Поэтому он используется в случаях недостатка йода в организме или эндемическом зобе. Кордарон — йодосодержащее средство, обладающее противоритмическим действием. Известно, что длительное применение кордарона способно увеличить содержание йода в щитовидной железе. В работе поставлена цель: изучить содержание йода в щитовидной железе при действии этих двух препаратов. Опыты проведены на крысах.

Крысы первой группы получали кордарон в дозе 6 мг/кг ($n = 9$), крысы второй группы ($n = 9$) получали калия йодид в дозах, эквивалентных содержанию йода в кордароне. Введение препаратов производилось *per os* в течение 21 дня. Результаты были сравнены с контрольной группой животных, не получавших препаратов йода ($n = 9$). Животные забивались, у них выделяли щитовидную железу, определяли ее массу и концентрацию йода в ней. Концентрация йода в щитовидной железе крыс и концентрация йода в моче определялись колориметрическим церий-арсенидовым методом Sandell – Kolthoff.

Результаты. В группе крыс, получавших кордарон, отмечено достоверное уменьшение массы щитовидной железы до $42,66 \pm 3,57$ мг по сравнению с контролем $71,6 \pm 6,06$ мг ($p < 0,001$), применение эквивалентного количества йода в виде калия йодида привело к некоторому уменьшению массы щитовидной железы, которое, однако, оказалось недостоверным — $60,0 \pm 7,31$ мг ($p > 0,05$). Применение обоих препаратов привело к высокодостоверному повышению концентрации йода в единице массы железы: в группе кордарона — до $4,23 \pm 0,18$ нг/мл ($p < 0,001$), в группе калия йодида — до $2,0 \pm 0,15$ нг/мл ($p < 0,001$) по сравнению с контролем $1,02 \pm 0,17$ нг/мл. Отмечено существенно более интенсивное накопление йода в щитовидной железе у крыс, получавших кордарон, чем получавших калия йодид ($p < 0,001$).

Таким образом, применение больших доз йодосодержащих препаратов приводит к уменьшению объема щитовидной железы и возрастанию концентрации йода в ней. Причем этими свойствами в большей степени обладает кордарон, что можно объяснить его пролонгированным накоплением в щитовидной железе. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном эффекте органических соединений йода, чем неорганических, что имеет значение при необходимом быстром насыщении организма йодом и является обоснованием синтеза органических соединений йода на основе кордарона, не обладающих антиаритмической активностью.

Что мы знаем о механизме защитного действия ω^3 полиненасыщенных жирных кислот при инфаркте миокарда

А. Т. Бурбелло, В. Г. Богданова, Л. Б. Гайковая,
Г. А. Кухарчик, А. С. Федоренко

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Изучить механизм защитного действия ω^3 полиненасыщенных жирных кислот (ω^3 ПНЖК) у больных при инфаркте миокарда

Методы. Клинико-лабораторные, инструментальные, биохимические.

Результаты. Проведено комплексное изучение механизма действия ω^3 ПНЖК. Обследовано 176 пациентов. Все пациенты перенесли впервые возникший инфаркт миокарда (ИМ) передней локализации с элевацией сегмента ST, с успешно проведенным тромболизисом тканевым активатором плазминогена «Альтеплаза». Диагноз ИМ был подтвержден клиническими, инструментальными и лабораторными данными. Все пациенты получали стандартную терапию: антикоагулянты, ингибиторы АПФ, β -блокаторы, антиагреганты, нитраты, статины. Исследование рандомизировано по последовательности обращаемости пациентов. В зависимости от препарата, дополняющего стандартную терапию, пациенты были разделены на 2 группы: 1 контрольная группа — 91 пациент, получавших только стандартную терапию; 2 — 85 пациентов, получавших дополнительно препарат ω^3 ПНЖК. Пациенты обследованы исходно, через 2 недели, 1, 2, 6 и 12 месяцев. Для изучения антиагрегантного и гиполлипидемического действия ω^3 ПНЖК была обследована группа риска (21 человек), не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых событий. Механизм антиагрегантного действия обусловлен тем, что из ЭПК в тромбоцитах образуется ТхА3, который не дает проагрегационного эффекта в отличие от ТхА2, стимулирующего агрегацию тромбоцитов. В эндотелии сосудов под действием циклооксигеназы ЭПК превращается в антиагрегационный простагландин P_{gI₂}, который ингибирует агрегацию тромбоцитов, кроме того, на фоне приема ω^3 ПНЖК происходит уменьшение количества рецепторов GP IIb/IIIa на мембране тромбоцитов. Учитывая, что ω^3 ПНЖК влияют на текучесть мембраны, нами было оценено мембраностабилизирующее и противовоспалительное действие ω^3 ПНЖК. У пациентов принимавших ω^3 ПНЖК отмечалась стабилизация показателей экспрессии CD₉₅ на поверхности лимфоцитов, снижалась готовность кардиомиоцитов к апоптозу и развитию аритмии, уменьшалось содержание маркеров воспаления IL-6, TNF- α , IL-2, фибриногена, повышалась фагоцитарная активность нейтрофилов, ФЧ и микробицидная активность нейтрофилов по НСТ-тесту, снижалось содержание ОХ, ЛПНП, ТГ и повышалось ЛПВП.

Выводы. ω^3 ПНЖК оказывают антиагрегантное, противовоспалительное, мембраностабилизирующее, гиполлипидемическое, иммуномодулирующее действие.

Совершенствование системы оценки качества фармакотерапии статинами пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

И. М. Бурькин, Р. Х. Хафизьянова, Г. Н. Алеева

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Целью настоящей работы явились совершенствование критериев оценки качества фармакотерапии статинами больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: изучить структуру назначения препаратов статинового ряда, оценить уровень DDD доз и частоту назначения в группах пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Методы. В ретроспективное исследование было включено 334 больных, проходивших этап реабилитации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в 2009 г. Среди пациентов 71 % были мужчины и 29 % — женщины. Средний возраст составил от 40 до 70 лет. У пациентов регистрировалась ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 75 %, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 62 %, артериальная гипертензия (АГ) — 59 %. Сочетан-

ное наличие трех заболеваний наблюдалось в 47 % случаев. Критерии оценки разработаны на основе клинических рекомендаций Всероссийского общества кардиологов (ВНОК) 2009 года.

Результаты. Оценка качества фармакотерапии показала ее неоднозначность. Из восьми рекомендованных клиническими рекомендациями статинов в клинической практике назначались только два (аторвастатин, симвастатин). Расчетные величины DDD доз были в три раза ниже рекомендованных. Частота назначения препаратов отличалась между пациентами с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и не отражала степень тяжести заболеваний.

Выводы. Необходима разработка государственных программ по повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Разработанные критерии позволяют объективно оценить качество фармакотерапии статинами. Необходимо проведение дальнейших исследований по совершенствованию методологии внедрения и контроля использования клинических рекомендаций в деятельности практикующих врачей.

К вопросу о доклиническом (экспериментальном) изучении противонаемических средств

А. В. Бурякина, А. В. Караваева,
П. А. Алексеева, Е. Л. Авенирова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург

Железо-дефицитная анемия (ЖДА) считается одной из наиболее серьезных медицинских проблем и является самым распространенным видом анемий. Отсутствие унифицированных схем доклиническому изучению средств для терапии ЖДА создает трудности в определении объема и структуры их экспериментального исследования.

Выделяют несколько подходов к экспериментальному воспроизведению ЖДА у мелких лабораторных животных.

1. Ограничение поступления железа с пищей (2–8 мг/кг), в качестве питья дают деионизированную воду. В таких опытах используют крысят в возрасте 21–25 дней, у которых ЖДА развивается в течение 4 месяцев (Kamei et al., 2010 и др.). Тот же принцип используют при моделировании фетальной и перинатальной ЖДА, развитие анемии происходит за 6–8 нед. Модель, основанную на полном исключении железа из рациона, например, молочная диета, нельзя считать целесообразной из-за высокой смертности.

2. У взрослых крыс, подвергнутых тотальной гастроэктомии, развивается гипохромная микроцитарная анемия с показателями всасывания железа ниже нормы (Whitehead et al., 1968).

3. При введении крысам бутадиона в течение 20 дней в дозах 50 и 100 мг/кг регистрируют снижение уровня гемоглобина (Г), гематокрита (ГТ), но в мазках крови часто не удается обнаружить микроциты, характерные для ЖДА.

4. ЖДА у взрослых крыс можно вызвать однократным массивным кровопусканием. Тяжелая анемия в данной модели развивается в первую неделю. Недостаток 3 и 4 моделей — высокая смертность и отсутствие многих характерных для ЖДА гематологических параметров.

5. Дробные кровопускания приводят к более медленному развитию анемии и позволяют контролировать ее развитие. Характерные для ЖДА изменения уровня Г, ГТ, количества эритроцитов, их индексов и морфологии, количества железа, железосвязывающей способности отмечают к 45 дню опыта.

6. Скрининговые модели с использованием фармакологических агентов (солянокислый фенилгидразин, антрациклиновые антибиотики), позволяют лишь оценить перспективность дальнейшего изучения новых веществ.

Таким образом, наиболее адекватными для воспроизведения ЖДА можно считать модель алиментарного недостатка железа у растущих животных, а для взрослых крыс состояние, приводящее к повышенным потерям железа — гастроэктомии, дробные кровопускания. Для предварительной оценки потенциальной активности фармакологических веществ можно использовать соединения, вызывающие гемолиз или общее угнетение гемопоэза.

Сравнительное фармакокинетическое исследование поликомплексных матричных систем на основе Eudragit® EPO/L100

А. В. Буховец, В. Р. Гарипова, А. Р. Салахова,
А. Ю. Ситенков, Р. И. Мустафин, И. И. Семина

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Целью нашей работы явилось исследование биофармацевтических свойств интерполиэлектролитных комплексов (ИПЭК) на основе Eudragit® EPO/L100 для дальнейшего прогнозирования перспективности использования их в качестве носителей для контролируемой доставки ЛВ в заданные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В качестве объектов исследования были выбраны три образца ИПЭК на основе Eudragit® EPO/L100, различающиеся составом и условиями их синтеза: ИПЭК-1, ИПЭК-2 и ИПЭК-3; модельное ЛВ — диклофенак натрия (ДН). Для оценки фармакокинетических параметров *in vivo* использовалась стандартная методика, согласно которой 6 кроликам-самцам породы Шиншилла со средним весом 3,76 кг после ночного 12-часового голодания натощак давали таблетку, после чего осуществляли забор крови с интервалом 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч. Получали щелочной реэкстракт; концентрацию ДН определяли методом ВЭЖХ. Измерения проводились на хроматографе «Perkin Elmer 200 series» с УФ-детектором при длине волны 280 нм. Для полноты полученной картины нами был произведен обсчет основных фармакокинетических параметров сравниваемых систем модельно-независимым методом. Кинетику препарата в крови кроликов интерпретировали в рамках одночастевой модели с непараметрическим всасыванием.

Как показали результаты, поликомплекс ИПЭК-1 характеризуется наибольшей площадью под кривой, а ИПЭК-2 — наибольшим значением относительной биодоступности. Интересным является факт различия времени достижения максимальной концентрации (t_{max}) для трех поликомплексных систем. Так, наибольшим значением t_{max} характеризуется образец ИПЭК-3 (8 ч), что обеспечивает бимодальное высвобождение — выход второй, большей дозы ДН из системы непосредственно в толстый отдел кишечника, что говорит о возможности применения данного ИПЭК в системах с контролируемой доставкой ЛВ в область толстого кишечника. В тоже время, ИПЭК-1 и ИПЭК-2 интересны с позиции их применения в классических системах пролонгированного действия.

Таким образом, используя поликомплексы на основе одной и той же пары сополимеров (Eudragit® EPO и Eudragit® L100), возможно получение систем с заданными фармакокинетическими параметрами, что свидетельствует о перспективности применения изучаемых ИПЭК в качестве носителей для контролируемой доставки ЛВ в различные отделы ЖКТ.

Влияние физической смеси кислоты ацетилсалициловой и ламинарина растворимого

О. В. Буюклинская, О. Г. Струсовская, К. В. Бурдейная

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск

Цель. Изучить влияние физической смеси кислоты ацетилсалициловой и ламинарина растворимого на агрегацию тромбоцитов *in vitro*.

Методы. Влияние физической смеси кислоты ацетилсалициловой и ламинарина растворимого на агрегацию тромбоцитов проводили *in vitro* на донорской крови человека с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов (BIOA модель 230 LA, Россия). Исследуемые растворы физической смеси кислоты ацетилсалициловой (КАС) и ламинарина растворимого (ЛР) в соотношениях 1:1 и 1:3 готовили на 0,9 % растворе натрия хлорида и производили серию последовательных разведений. Растворами сравнения служили раствор КАС и раствор ЛР, приготовленные на 0,9 % растворе натрия хлорида в тех же соотношениях и концентрациях. Растворы инкубировали в течение 30 мин. при температуре 18 – 20 °С. Затем, 0,3 мл плазмы помещали в кювету агрегометра и оценивали индуцированную агрегацию, регистрируя изменение светопропускания и размеров агрегатов до получения стабильных значений. Индукторы агрегации тромбоци-

тов эпинефрин и аденозиндифосфат (АДФ) использовали в концентрации 3 мкг/мл («РЕНАМ», Россия). Время записи агрегатограммы продолжалось в течение 5 минут при 37 °С. При анализе агрегатограмм оценивали общий характер агрегации, максимальное светопропускание (%), средний радиус агрегатов. Оценку различий проводили по *t*-критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В выполненных нами исследованиях агрегация тромбоцитов имела двухволновый, полный, обратимый характер. Спонтанная агрегация тромбоцитов составила 47,6 %. Степень агрегации физической смеси в соотношении КАС: ЛР 1:1 и 1:3 варьировала в зависимости от используемого индуктора агрегации и концентрации изучаемых веществ. Влияние физической смеси КАС и ЛР на агрегацию тромбоцитов было более выраженным при внесении более сильного индуктора аденозиндифосфата по сравнению с эпинефрином. Физическая смесь (1:1) понижала агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, на 54,4 % по сравнению с контролем. ФС (1:3) снижала агрегацию тромбоцитов на 26,0 %. Физическая смесь (1:3) не уменьшала средний радиус агрегатов в тесте с эпинефрином и АДФ, и сокращала этот показатель при применении ФС 1:1 в тесте с индукторами на 28 – 42 %.

Выводы. Физическая смесь в соотношении 1:1 и 1:3 оказывает антиагрегантное действие *in vitro*. Степень выраженности антиагрегантного эффекта и средний радиус агрегатов зависит от дозы компонентов физической смеси.

Экспрессия киназ G-протеин связанных рецепторов 2 и 5 типа в прямом и непрямом путях базальных ганглиев

Е. Р. Бычков¹, Е. В. Гуревич², П. Д. Шабанов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург;

²Университет Вандербилта, Нашвилл, США

Киназы G-протеин связанных рецепторов участвуют в процессах десенситизации активности различных нейромедиаторных систем в мозге. Киназы G-протеин связанных рецепторов фосфорилируют активированные рецепторы, что приводит к их интернализации внутрь клетки. Данный процесс приводит к уменьшению плотности G-протеин связанных рецепторов на мембране нейронов. Известно, что базальные ганглии участвуют в координации двигательной активности и их функциональная активность связана с взаимодействием прямого и непрямого стриопалидарных путей. Активность прямого и непрямого пути модулируется дофаминовыми рецепторами D1 и D2 типа соответственно. В условиях патологии дофаминовой нейротрансмиссии изменяется плотность дофаминовых рецепторов на мембране стриопалидарных нейронов. Важную роль в этих процессах могут принимать киназы G-протеин связанных рецепторов. В настоящей работе исследовано распределение киназ G-протеин связанных рецепторов 2 и 5 типа в прямом и непрямо путей в базальных ганглиях.

Для анализа экспрессии киназ G-протеин связанных рецепторов 2 и 5 типа в прямом и непрямо путей у крыс использовали введение ретроградных флуоресцентных трейсеров. Для идентификации нейронов, формирующих прямой путь в ретикулярную часть черной субстанции стереотаксически вводили флуороголд, нейроны непрямого стриопалидарного пути определяли с помощью инъекции в бледный шар латексных микросфер с красной флуоресценцией. Фиксированные фронтальные срезы мозга окрашивали антителами к киназам G-протеин связанных рецепторов 2 и 5 типа, вторичные антитела, содержали флуоресцентную метку. Экспрессию киназ G-протеин связанных рецепторов 2 и 5 типа в нейронах стриатума оценивали по относительной величине оптической плотности.

В нейронах стриатума была показана сегрегация ретроградных флуоресцентных трейсеров, которые вводили в ретикулярную часть черной субстанции и бледный шар. Однако в стриатуме также выявлялись группы нейронов, несущие оба флуоресцентных маркера. Иммуногистохимический анализ киназ G-протеин связанных рецепторов 2 и 5 типа показал их одинаковое распределение в прямом и непрямо путей базальных ганглиев в нормальных условиях.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии различий прямого и непрямого стриопалидарных путей по уровню экспрессии киназ G-протеин связанных рецепторов 2 и 5 типа в нормальных условиях. Однако вопрос об экспрессии данных протеинкиназ в нейронах стриатума в условиях патологии дофаминовой нейротрансмиссии остается открытым.

Внутриутробное действие этанола на созревание моноаминергических систем мозга крыс в пре- и раннем постнатальном периоде онтогенеза

Е. Р. Бычков, А. А. Лебедев, М. И. Айрапетов, Э. А. Сексте, П. Д. Шабанов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Цель. Созревание моноаминергических систем мозга происходит, начиная с третьего триместра беременности, и охватывает первые 3 недели постнатального периода. Чувствительность систем дофамина (ДА), норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ) к действию этанола в этот период различается по срокам наблюдений. Результаты изменения активности моноаминергических систем мозга и поведения крысят, рожденных от матерей, алкоголизированных в период беременности, зависят от разных факторов, например, линии экспериментальных животных, величины алкогольной нагрузки и т.п. Целью работы явилось одновременное изучение содержания основных медиаторов моноаминергической системы, их метаболитов, ферментов и рецепторов в мозге крысят при алкоголизации матерей во время беременности и в период кормления.

Методы. В мозге крысят Вистар, рожденных от матерей, которых алкоголизировали во время беременности и в период кормления, в пре- (13 – 17 день гестации) и ранний постнатальный период (4 – 17 день жизни) изучали содержание ДА, НА и 5-НТ, их метаболитов, активность катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и состояния разных подтипов рецепторов ДА (D_1 , D_{2L} , D_{2S} , D_4 и D_5).

Результаты. Алкоголизация крыс в период беременности снижала активность исследованных моноаминергических систем мозга, что проявлялось уменьшением уровня НА и ДА у алкоголизированных плодов, а также мРНК фермента метаболизма катехоламинов КОМТ в структурах переднего мозга на 17-й день, но не на 13-й день пренатального развития. Параллельно регистрировали увеличение содержания мРНК длинного и короткого сплайс-вариантов дофаминового рецептора D_2 типа. В постнатальный период (4 – 10 – 17 дней) наблюдали дальнейшее снижение активности системы ДА, в частности, уменьшение содержания ДОФУК и отношения ДОФУК/ДА в группе крысят, матери которых потребляли алкоголь во время беременности, но были переведены на потребление воды после рождения потомства. Активность системы 5-НТ в постнатальный период развития у алкоголизированных крысят также была снижена и проявлялась на самых ранних сроках постнатального развития (на 4-й день жизни). В дальнейшем показатели обмена 5-НТ восстанавливались.

Выводы. Таким образом, активность системы 5-НТ в большей степени изменяется на ранних сроках постнатального развития (4-й день), в то время как угнетение активности системы ДА было более выражено в более поздние сроки (10-й день жизни).

Применение ультразвукового исследования и хроноэнтерографии в определении эффективности стимуляторов моторики желудочно-кишечного тракта у больных ХОБЛ в стадии обострения

О. В. Вавилова, О. В. Великая

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

Цель. Определение эффективности терапии моторных расстройств ЖКТ у больных с ХОБЛ в стадии обострения путем применения ультразвукового исследования и хроноэнтерографии.

Методы. Проведено клиничко-лабораторное обследование 62 пациентов с ХОБЛ II – III ст. в стадии обострения, сопровождающейся моторными нарушениями со стороны ЖКТ, в возрасте от

18 до 60 лет (средний возраст — 44,5 года), 48 (77,4 %) мужчин и 14 (22,5 %) женщин. Диагноз ХОБЛ ставили на основании клинических и спирографических данных. В первой группе ($n = 32$) в качестве стандартной терапии моторных расстройств ЖКТ применяли центральный дофаминolitik метоклопромид (церукал) в дозировке 10 мг 3 раза в сутки внутривенно. Во второй группе ($n = 30$) в лечение был включен стимулятор моторики итроприда гидрохлорид (ганатон) дозировке 50 мг 3 раз в сутки внутрь. Всем пациентам в клинике на 1-е и 7-е сутки с момента поступления в стационар выполнялось ультразвуковое исследование на предмет развития динамической кишечной непроходимости. Также, осуществлялся анализ околосуточного ритма энтеральной эвакуаторной активности с 1 по 10 сутки по методу К. А. Шемеровского: частота стула 5 – 6 раз в неделю отражает брадиаритмию I степени тяжести, частота стула 3 – 4 раза в неделю — это брадиаритмия II степени тяжести, а частота стула 1 – 2 раза в неделю отражает уже III степень тяжести брадиаритмии.

Результаты. На 7-е сутки пребывания в стационаре в первой группе исследования клинические и начальные УЗИ-признаки динамической кишечной непроходимости были выявлены у 12 пациентов, что свидетельствовало о нарушении моторно-эвакуаторной функции в 37,5 % случаев. Во второй группе исследования, на фоне применения ганатона моторно-эвакуаторная дисфункция ЖКТ наблюдалась у 4 пациентов (13,3 %), что было значительно меньше, чем в первой группе. На фоне проведенного лечения при хроноэнтерометрическом анализе на 7-е сутки в первой группе переход от III степени к I степени брадиэнтерии и нормотонии наблюдался у 56 % ($n = 18$), во второй группе подобная динамика была выявлена у 90 % ($n = 27$), что подтверждалось выраженным клиническим эффектом, а также сокращением пребывания больных в стационаре на 1,2 койко-дня ($P = 0,05$; $t = 2,1$ при $n > 30$).

Выводы. Таким образом, ультразвуковая диагностика ЖКТ и метод хроноэнтерографии позволяют выявлять сопутствующую патологию пищеварительной системы, а также определять эффективность терапии нарушений моторики ЖКТ, что способствует повышению качества лечения пациентов с ХОБЛ в стадии обострения.

Эффективность холинопозитивных нейротекторов при остром ишемическом инсульте

О. Е. Ваизова, Н. А. Заутнер

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

Цель. Сравнить динамику восстановления неврологического статуса и маркеров повреждения нервной ткани у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу при применении холинопозитивных нейротекторов цитиколина и холина альфосцерата.

Методы. Пролечено 158 пациентов с ОНМК в возрасте от 30 до 70 лет. 70 пациентов получали внутривенно магния сульфат, пентоксифиллин, винпоцетин, 68 пациентов получали дополнительно цитиколин (внутривенно 1,0 – 2,0 г/сут), 30 пациентов — холина альфосцерат (внутривенно 1,5 – 2,0 г/сут) ежедневно в течение 10 – 15 дней. Неврологический статус оценивали по шкале NIHSS при поступлении, на 3,10 сутки и после курса лечения (18 – 21 сутки). Больных каждой группы делили по тяжести состояния на момент поступления: 1 подгруппа — больные с легким течением ОНМК (балл NIHSS ≤ 7); 2 подгруппа — больные с тяжелым течением ОНМК (балл по шкале NIHSS ≥ 7). Эффективность лечения определяли по абсолютному количеству пациентов с баллом NIHSS ≤ 2 . В те же сроки в сыворотке крови больных определяли концентрацию белка S100 и нейронспецифической енолазы (НСЕ).

Результаты. Концентрация маркеров повреждения нервной ткани в крови больных достигала максимума к третьим суткам от начала заболевания. Назначение нейротекторов препятствовало росту концентрации в крови белка S100 на третьи сутки ($Z = -1,97$, $p = 0,048$). К десятым суткам концентрация белка S100 у всех больных нормализовалась. Концентрация НСЕ к десятым суткам снижалась незначительно. Число пациентов с баллом

NIHSS ≤ 2 в первые 10 суток лечения существенно не различалось в подгруппах с легким и тяжелым течением ОНМК как при назначении нейропротекторов, так и без них. В группе пациентов, не получавших нейропротекторной терапии, NIHSS ≤ 2 к моменту выписки имели 9 из 30 пациентов с легким и 3 из 40 пациентов с тяжелым течением ОНМК. При назначении цитиколина NIHSS ≤ 2 удалось достичь у 13 из 19 пациентов с легким и 17 из 49 пациентов с тяжелым течением ОНМК. При тяжелом течении ОНМК различия были достоверны по критерию χ^2 . При дополнительном назначении холина альфосцерата NIHSS ≤ 2 имели 4 из 15 пациентов с легким и 2 из 15 пациентов с тяжелым течением ОНМК.

Выводы. Больше количество пациентов, у которых было достигнуто практически полное восстановление неврологического статуса при применении цитиколина, свидетельствует о его высокой эффективности при тяжелом течении ишемического инсульта; холина альфосцерат уступает цитиколину по нейропротекторной активности при остром ишемическом инсульте.

Влияние препаратов женских половых гормонов на дофаминовые рецепторы мозга при овариэктомии

Л. А. Валеева, И. Г. Кулагина, О. М. Харчилава

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава Республики РФ, Уфа

Цель. Определить характер действия препаратов женских половых гормонов на дофаминовые рецепторы головного мозга крыс после хирургической овариэктомии.

Методы. Опыты поставлены на 50 беспородных крысах — самках массой 140–160 г. Менопаузу вызывали путем хирургической овариэктомии по Киршенблат (1969). Препараты женских половых гормонов: 17 β -эстрадиол в дозе 20 мкг/сут, дидрогестерон — 100 мкг/сут, фемостон — в тех же дозах вводили крысам перорально, с первого дня после овариэктомии, ежедневно, в течение двух недель. Животных забивали декапитацией, выделяли мозг, гомогенизировали. Мембранную фракцию гомогената мозга получали методом дифференциального ультрацентрифугирования в гомогенной среде и использовали для связывания [3 H]-спиперона (Amersham, UK, удельная радиоактивность 88 Ci/mmol) в концентрациях 0,5 и 2 нМ (по D. K. Lim, 1989). Определяли общее и неспецифическое связывание в присутствии 1000-кратного избытка немеченого галоперидола. Специфическое связывание вычисляли как разницу между общим и неспецифическим связыванием. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты. Через неделю после овариэктомии уровень связывания [3 H]-спиперона в концентрации 0,5 нМ повысился в 3 раза, а через две недели — в 4 раза по сравнению с ложнооперированными крысами. Связывание [3 H]-спиперона в концентрации 2 нМ увеличилось в 24 раза через 7 дней и в 30 раз через две недели наблюдения. Это свидетельствует об увеличении количества дофаминовых рецепторов мозга после удаления яичников. Ежедневное двухнедельное введение 17 β -эстрадиола, дидрогестерона и фемостона кастрированным самкам повысило более чем в 2 раза уровень связывания радиолганда в концентрации 0,5 нМ по сравнению с овариэктомизированными крысами, получавшими плацебо. 17 β -эстрадиол и дидрогестерон повышали уровень специфического связывания [3 H]-спиперона и в концентрации 2 нМ, а фемостон — уменьшал до уровня интактных крыс.

Выводы. Таким образом, 17 β -эстрадиол и дидрогестерон повышают функциональную активность дофаминовых рецепторов мозга, так как увеличивают аффинность и плотность D₂-рецепторов в головном мозге. Фемостон, напротив, понижает функциональную активность рецепторов, так как в 7 раз уменьшает плотность и лишь в 2 раза повышает аффинность дофаминовых рецепторов. Следовательно, комбинированный препарат фемостон оказывает модулирующее действие на дофаминовые рецепторы головного мозга.

Действие препаратов женских половых гормонов на серотониновые рецепторы сердца

Л. А. Валеева, Л. Ф. Максютлова,

Л. А. Шейда, Г. И. Фаизуллина

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава Республики РФ, Уфа

Цель. Изучить влияние 17 β -эстрадиола, дидрогестерона и фемостона на серотониновые рецепторы сердца кастрированных крыс.

Методы. Опыты проводились на 90 белых беспородных крысах-самках массой 140–160 г. Менопаузу вызывали путем хирургической билатеральной овариэктомии под легким эфирным наркозом. Препараты вводились *per os* с первого дня после операции ежедневно в течение 2 недель: 17 β -эстрадиол в дозе 20 мкг/сут, дидрогестерон 100 мкг/сут, фемостон в тех же дозах. Контролем служили овариэктомизированные крысы, получавшие плацебо. Животных забивали путем декапитации под легким эфирным наркозом, выделяли сердце. Методом дифференциального ультрацентрифугирования получали мембранную фракцию гомогената сердца, в которой радиолигандным методом с использованием [3 H]-серотонина в присутствии 1000-кратного избытка немеченых лигандов, определяли общее количество серотониновых рецепторов (5-HT) (вытеснение креатинин-серотонином), 5-HT₁-рецепторов (вытеснение суматриптаном), 5-HT₃-рецепторов (вытеснение ондансетроном) [К. В. Asarch, Т. М. Shin (1987); M. W. Hamblin et al. (1987)].

Результаты. Через 1 неделю после овариэктомии количество всех исследуемых рецепторов сердца уменьшалось по сравнению с ложнооперированными животными. Через 2 недели общее количество серотониновых и 5-HT₃-рецепторов увеличивалось (в 4 и 20 раз соответственно), а 5-HT₁-рецепторов оставалось пониженным. Введение 17 β -эстрадиола в течение 2-х недель овариэктомизированным крысам приводило к снижению плотности 5-HT- и 5-HT₃-рецепторов сердца (в 8,6 и 2 раза соответственно), и еще более понижало число 5-HT₁-рецепторов (в 2 раза) по сравнению с животными, получавшими плацебо. Дидрогестерон также уменьшал общее число серотониновых и 5-HT₃-рецепторов и не влиял на 5-HT₁-рецепторы. Фемостон снижал общее количество серотониновых рецепторов в сердце (в 24,5 раза), при этом число 5-HT₁-рецепторов значительно увеличивалось (в 10 раз), а количество 5-HT₃-рецепторов не изменялось.

Выводы. Женские половые гормоны оказывают модулирующее действие на 5-HT-рецепторы сердца. Эстрадиол и дидрогестерон снижают количество 5-HT₃-рецепторов, число которых повышается после овариэктомии. Комбинация эстрадиола и дидрогестерона (фемостон) приводит к потере модулирующего действия на 5-HT₃-рецепторы. Однако фемостон увеличивает количество 5-HT₁-рецепторов, сниженное вследствие овариэктомии. В целом ни один из исследованных препаратов не способен полностью компенсировать те нарушения серотонинергической системы сердца, которые возникают при овариэктомии.

Действие препаратов женских половых гормонов на H₂ гистаминовые рецепторы головного мозга при экспериментальной менопаузе

Л. А. Валеева, Э. М. Нургаллина,

Л. А. Шейда, Н. В. Кокина

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава Республики РФ, Уфа

Цель. Изучение влияния препаратов женских половых гормонов на плотность H₂-рецепторов головного мозга кастрированных крыс.

Методы. Исследование выполнено на 40 белых беспородных крысах-самках массой 140–160 г, содержащихся в обычных условиях вивария. Менопауза вызывалась путем хирургической овариэктомии (Киршенблат Я. Д., 1998). Препараты вводились *per os* с первого дня овариэктомии, ежедневно, в течение 2 недель: 17 β -эстрадиол в дозе 20 мкг/сут, дидрогестерон 100 мкг/сут, фемостон, содержащий 17 β -эстрадиол и дидрогестерон в тех же дозах. Животные, использованные в качестве контроля, получали

плацебо в течение 14 дней. Крыс забивали декапитацией под легким эфирным наркозом. С целью получения биологического материала, содержащего наибольшее количество рецепторов гистамина, выделяли частично очищенную мембранную фракцию гомогената мозга. Количество гистаминовых рецепторов определяли радиолигандным методом (К. В. Asarch, 1987; M. W. Hamblin, 1987).

Результаты. Через 1 неделю после хирургической овариэктомии плотность H_2 -рецепторов мозга крыс снизилась в 6,2 раза по сравнению с ложнооперированными животными. Через 2 недели количество рецепторов оставалось пониженным. Двухнедельное, ежедневное, введение 17β -эстрадиола овариэктомированным грызунам повысило количество H_2 -рецепторов гистамина на 52,2 %, по сравнению с группой овариэктомированных животных, получавших плацебо. Дидрогестерон увеличил количество H_2 -рецепторов мозга в 11,5 раза. Под влиянием фемостона число H_2 -рецепторов увеличилось в 7,2 раза, по сравнению с группой контроля. Таким образом, под действием препаратов женских половых гормонов происходит увеличение плотности H_2 -рецепторов головного мозга, сниженное в результате экспериментальной овариэктомии.

Выводы. Хирургическая овариэктомия снижает количество H_2 -рецепторов головного мозга. Женские половые стероиды увеличивают плотность H_2 -рецепторов. Наиболее выраженным модулирующим действием обладает комбинированный препарат фемостон.

Действие женских половых стероидов на гистаминовые рецепторы сердца

Л. А. Валеева, Л. А. Шейда,
Л. Ф. Максютова, Н. В. Кокина

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава Республики РФ, Уфа

Цель. Изучить характер действия 17β -эстрадиола, дидрогестерона и фемостона на плотность гистаминовых рецепторов сердца овариэктомированных крыс.

Методы. Было использовано 90 белых беспородных крыс-самок массой 140–160 г. Менопаузу вызывали путем хирургической билатеральной овариэктомии под легким эфирным наркозом. Препараты вводились *per os* с первого дня после операции ежедневно в течение 2 недель: 17β -эстрадиол в дозе 20 мкг/сут, дидрогестерон 100 мкг/сут, фемостон в тех же дозах. Контролем служили овариэктомированные крысы, получавшие плацебо. Животных забивали путем декапитации под легким эфирным наркозом, выделяли сердце. Методом дифференциального ультрацентрифугирования получали мембранную фракцию гомогената сердца, в которой радиолигандным методом с использованием [3H]-гистамина, в присутствии 1000-кратного избытка немеченых лигандов, определяли количество гистаминовых H_1 -рецепторов (вытеснение супрастином) и H_2 -рецепторов (вытеснение фамотидином) (Subramanian, Slotkin, 1981). Содержание мест связывания выражали в фемтомолях лиганда, связавшегося с 1 мг белка. Белок определяли по Лоури (Lowry et al., 1951).

Результаты. Удаление яичников не влияло на количество H_1 -рецепторов в сердце самок крыс. При этом число H_2 -рецепторов к концу второй недели наблюдения увеличилось в 4,5 раза по сравнению с ложноовариэктомированными животными. Двухнедельное введение 17β -эстрадиола кастрированным самкам не оказывало действия на H_1 -рецепторы сердца, в то время как дидрогестерон и фемостон снижали плотность гистаминовых рецепторов первого типа на 91,7 и 63,1 % соответственно по сравнению с животными, получавшими плацебо. Количество гистаминовых рецепторов второго типа в сердечной мышце под влиянием препаратов женских половых гормонов уменьшалось. При этом 17β -эстрадиол и фемостон снижали плотность H_2 -рецепторов на 41,8 и 55,2 % соответственно, а дидрогестерон — в 9,3 раза по сравнению с контрольными животными.

Выводы. Препараты женских половых гормонов уменьшают количество H_1 - и H_2 -рецепторов в сердце кастрированных крыс. 17β -эстрадиол, дидрогестерон и фемостон оказывают модулирующее действие на H_2 -рецепторы сердца. Наиболее выраженный

эффект по сравнению с другими препаратами отмечается у дидрогестерона.

Возможные критические нагрузки на организм при сочетанных воздействиях микотоксинов

Л. Р. Валиуллин, В. И. Егоров,
Э. И. Семенов, М. Я. Тремасов

ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», Казань

В качестве токсичных веществ могут выступать практически любые соединения различного строения, если действуя на биологические системы не механическим путем, они вызывают их повреждение или гибель. Микотоксины относятся токсикантам биологического происхождения, которые являются вторичными метаболитами жизнедеятельности микроскопических грибов. Химическое строение и биологическая активность микотоксинов чрезвычайно разнообразны и опасны (А. Н. Стожаров, 2007). В нашей стране по распространенности наибольшее санитарное значение имеют фузариотоксины такие как — vomitоксин (дезоксиниваленол), Т-2 токсин и зеараленон, которые могут присутствовать в продовольственном сырье совместно (А. М. Смирнов и др. 1999; М. Я. Тремасов и др. 2011). В связи с этим целью наших исследований явилось изучение острые и кумулятивные свойства сочетанного влияния Т-2 токсина и зеараленона на лабораторные биомодели.

Для эксперимента микотоксины были синтезированы в ФГБУ ФЦТРБ, которые по физико-химическим параметрам и токсическим свойствам не отличались от существующих стандартов. В качестве продуцента микотоксинов использовали Fusarium, предоставленный А. Н. Котиком. Острую токсичность сочетания Т-2 токсина и зеараленона проводили по методике описанной Кербером. Кумулятивные свойства сочетанного действия зеараленона Т-2 токсина определяли по утвержденной методике.

При расчете среднесмертельной дозы сочетанного отравления кроликов по методу Кербера для зеараленона она составила 1,28 мг/кг, для Т-2 токсина она равна 1,27 мг/кг. При определении кумулятивных свойств Т-2 токсина и зеараленона. Установили, что в течение 4 дней при введении токсикантов, клинических признаков интоксикации не наблюдали. На 5 сутки эксперимента, когда суммарная количество токсинов несколько увеличилась, появилось угнетение и расстройство пищеварения. Когда суммарные дозы токсикантов достигли 2,35 и 2,94 мг/кг, появилось нарушения функций выживаемости организма. По мере дальнейшего поступления токсинов признаки критического порога интоксикации усиливались.

При многократном поступлении зеараленона и Т-2 токсина, доза вызывающая гибель 50 % от общего числа животных составила 2,35 и 2,94 мг/кг. Коэффициент кумуляции составил: 1,6. Согласно принятой классификации эти экотоксиканты при сочетанном воздействии обладают выраженной кумуляцией органов и тканях. И может являться возможным фактором усиливающую критическую нагрузку на организм как животных так и человека при хронических отравлениях малыми дозами.

Гимтант — новый оригинальный противопаркинсонический препарат

Е. А. Вальдман

ФБГУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Гимтант — гидрохлорид N-адамант-2-ил-гексаметиленими-на — новый оригинальный противопаркинсонический препарат. В доклинических исследованиях доказано, что гимтант превосходит по спектру противопаркинсонической активности и дозовому диапазону амантадин, широко применяемый в клинической практике. Установлен комплексный механизм действия препарата. Гимтант — низкоаффинный блокатор ионного канала NMDA глутаматных рецепторов, неконкурентный антагонист MAO-B, обладает иммуотропной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью, оказывает модулирующее действие на дофаминовые и серотониновые рецепторы и обратный захват нейроме-

диаторов. В пилотном клиническом исследовании доказана эффективность гимантана в дозе 25 мг в сутки у больных с ранними стадиями болезни Паркинсона и определены перспективы применения препарата на других стадиях заболевания.

С целью оценки спектра противопаркинсонической активности и прогнозирования эффективности в клинической практике в экспериментальных исследованиях изучены эффекты гимантана в сравнении с амантадином на моделях различных стадий болезни Паркинсона. На модели начальной «досимптомной» стадии, вызванной билатеральным интраназальным введением нейротоксина МФТП крысам, показано, что гимантан препятствует развитию когнитивных нарушений и депрессивно-подобного поведения. На модели ранней стадии — паркинсонического синдрома (ПС) у крыс, вызванного интраназальным введением липополисахарида (ЛПС), которая рассматривается также как модель нейровоспаления, выявлен защитный эффект гимантана в отношении индуцированных ЛПС двигательных и ольфакторных нарушений. Фармакотерапия поздних стадий болезни Паркинсона основана на применении препаратов леводопы. Другие противопаркинсонические препараты могут входить в состав комплексной терапии или использоваться для снижения риска или лечения двигательных осложнений, вызываемых леводопой. Эффекты гимантана изучены на модели леводопы-индуцированных дискинезий (ЛИД). Показано, что при моделировании ПС средней тяжести унилатеральным введением 6-ГОДА в черную субстанцию гимантан при совместном хроническом введении с леводопой снижает скорость развития и тяжесть дискинезий. При этом комбинация с амантадином, напротив, усиливает развитие побочного эффекта леводопы. При моделировании ЛИД у животных с тяжелым ПС, вызванным введением 6-ГОДА в передний средне-мозговой пучок, гимантан и амантадин проявили однонаправленный эффект, ослабляя ЛИД. На модели ЛИД также показана способность гимантана снижать тяжесть уже развившихся ЛИД. Таким образом, в исследованиях последних лет получены данные, открывающие перспективы широкого использования гимантана как на начальных стадиях болезни Паркинсона, так и на поздних в составе комбинированной терапии с леводопой, а также в качестве антидискинетического средства.

Компьютерный поиск лигандов, селективных к различным подтипам опиоидных рецепторов

П. М. Васильев, М. Е. Кругликов

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Создание информационной технологии для поиска *in silico* лигандов, селективных к разным подтипам одной биомолекулы.

Методы. Информационная технология основана на точном расчете энергии образования ΔG и констант диссоциации K_d комплекса «лиганд – рецептор». Селективность соединения определялась как отношение величин K_d для различных подтипов заданного рецептора. Валидные 3D модели κ -, μ - и δ -опиоидных рецепторов взяты из международного банка данных по трехмерной структуре белков PDB [http://www.pdb.org]. Оценка селективности в отношении κ -опиоидных рецепторов выполнена для 1366 новых производных конденсированных азолов. Первичный отбор перспективных соединений проведен путем докинга в сайт κ -опиоидного рецептора в программе AutoDock Vina [Trott, 2010]. В сайте выделены аминокислоты, определяющие связывание лигандов с κ -опиоидным рецептором. Для перспективных соединений полуэмпирическим квантовохимическим методом PM6 с помощью программы MOPAC2009 [http://openmopac.net] вычислены заряды на атомах. В программе Statistika построена дискриминантная функция, разделяющая высокоактивные и малоактивные вещества, и отобраны потенциально высокоактивные структуры. В программе AutoDock Vina выполнен докинг этих соединений в сайты μ - и δ -опиоидных рецепторов и выделены аминокислоты, определяющие связывание лигандов с этими рецепторами. С помощью программы NWChem [Valiev, 2010] методом *ab initio* в базе 6-31G* для потенциально высокоактивных структур и трех подтипов опиоидных рецепторов выполнен расчет

энергии Гиббса ΔG образования комплексов «лиганд – рецептор» и определены константы диссоциации K_d . Рассчитана селективность изучаемых соединений к κ -опиоидному рецептору. Для последующего экспериментального изучения отобраны 20 наиболее активных и селективных соединений.

Результаты. С использованием разработанной информационной технологии среди 1366 производных конденсированных азолов проведен направленный поиск *in silico* высоко селективных агонистов κ -опиоидных рецепторов. Рассчитаны константы диссоциации K_d комплексов «лиганд – рецептор» для κ -, μ - и δ -опиоидных рецепторов, определена селективность высокоактивных структур в отношении κ -опиоидного рецептора. Для последующего экспериментального изучения отобраны 20 наиболее селективных соединений.

Выводы. Создана информационная технология для поиска *in silico* лигандов, селективных к разным подтипам одной биомолекулы. С применением этой технологии среди производных конденсированных азолов найдены высоко селективные агонисты κ -опиоидных рецепторов.

Влияние ноотропных препаратов на поведенческий спектр мышей линий Balb/C и C57Bl/6 в крестообразном лабиринте

Е. В. Васильева, Р. М. Салимов, Г. И. Ковалев

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить влияние субхронического введения различных ноотропных препаратов (пирацетам — 200 мг/кг/день; фенотропил — 100; ноопепт- 0,5; семакс — 0,6; пантокальцин — 200; нооглотил — 50) на поведенческие характеристики мышей линий Balb/C и C57Bl/6 в крестообразном лабиринте.

Методы. Известно, что наиболее выраженное действие ноотропные препараты оказывают в случаях когнитивного дефицита (Ю. Ю. Фирстова, 2008). Для неинвазивного моделирования состояния когнитивного дефицита использован метод закрытого крестообразного лабиринта (Р. М. Салимов, 1988), сутью которого является реакция особи на новизну — исследовательское поведение, которое составляет часть высших интегративных процессов и основано на врожденной способности каждого животного к различной степени эффективности исследовательского поведения в новой обстановке (Г. И. Ковалев, 2007). Внутри каждой из линий мышей выделяли контрольную (физ. раствор) и опытные группы (препараты). После в/б введения ноотропов (ежедневно в течение 5 сут) поведение мышей исследовали в лабиринте.

Результаты. При сравнении профилей поведения между двумя линиями наблюдалось значимое отличие и по критерию числа заходов, и по общему числу патрулирований (показателям эффективности исследовательского поведения), а также по критериям тревожности: Balb/C имели более низкую эффективность исследовательской активности (НЭИП) и обладали большей тревожностью в крестообразном лабиринте по сравнению с C57Bl/6. У мышей линии Balb/C отмечалось увеличение уровня исследовательской активности после введения всех использованных ноотропов, одновременное снижение тревожности под действием пирацетама, ноопепта, семакса, а также увеличение двигательной активности под влиянием фенотропила. У мышей линии C57Bl/6 регистрировалось увеличение исследовательской активности в туниках после введения пирацетама. Фенотропил и семакс вызывали анксиогенный эффект у мышей данной линии.

Выводы. 1. Мыши Balb/c проявляют меньшую эффективность исследовательского поведения в новой обстановке, а также более высокий уровень тревожности. 2. Все ноотропы положительно влияют на исследовательское поведение у мышей Balb/c. 3. Кроме того, у этих мышей пирацетам, фенотропил, ноопепт и семакс снижают уровень тревожности, а фенотропил усиливает двигательную активность. 4. У мышей C57Bl/6 пирацетам увеличивает исследовательское поведение, а фенотропил и семакс проявляют анксиогенное воздействие.

Влияние новых производных (–)-цитизина на активность HIF1 *in vitro*

Ю. В. Вахитова¹, М. Х. Салимгареева¹,
Л. Ф. Зайнуллина¹, А. В. Ковальская²,
И. П. Цыпышева², М. С. Юнусов²

¹ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН, Уфа;

²ФГБУН «Институт органической химии» УНЦ РАН, Уфа

HIF1 (фактор, индуцируемый гипоксией) — транскрипционный фактор (ТФ), регулирующий процессы адаптации клеток к гипоксии. Данный ТФ связывается с консервативной последовательностью (HRE, hypoxia-responsive element) в промоторах генов-мишеней и таким образом опосредует клеточный ответ при изменении уровня кислорода. В связи с этим HIF1 рассматривается в качестве фармакологически значимой мишени для лекарственных средств с ноотропной и нейропротекторной активностью. Нами синтезированы новые производные хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина, несущие фрагменты мочевины и тиомочевин различной топологии и проявившие ноотропные свойства *in vivo*. В данной работе проведен анализ влияния соединений на ДНК-связывающую активность HIF1 *in vitro*.

В качестве исходных соединений были использованы (–)-цитизин (Cyt), его N-метильное производное (MetCyt) и 3-аминоцитизин (A82). Взаимодействием (–)-цитизина с тиомочевинной, фенил-, аллил- и гексаметилендиизоцианатом получены тию- и карбоксамиды A51, A63, U1 и бимолекулярный продукт U10; аллилмочевина A107 из соответствующего амина A82. Для оценки влияния соединений на активность HIF1 использовали тест-систему, основанную на детекции изменений биолюминесценции люциферазы, находящейся под контролем консенсусной последовательности HRE, при действии исследуемых веществ.

Как следует из полученных данных, по степени влияния на ДНК-связывающую активность HIF1 соединения U1 и A63 значительно отличаются от (–)-цитизина. Заметное различие в тестируемой активности наблюдается при переходе от карбоксамидного фрагмента к тиокарбоксамидному (A51) и в случае бимолекулярной структуры U10. Введение аминогруппы в 3-положение метилцитизина (A82) практически не оказывает влияния, а превращение ее в мочевиновый фрагмент (A107) приводит к резкому увеличению ДНК-связывающей активности HIF1.

Среди производных хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина обнаружены соединения с ноотропным действием, обладающие способностью оказывать влияние на ДНК-связывающую активность ТФ HIF1. Установлены закономерности «структура – активность» в отношении тестируемого параметра. Выявлены клинические кандидаты, перспективные для дальнейшей разработки в качестве нейропротекторов. Работа поддержана грантом Президента РФ (МД-3290.2011.4) и программой № 9-ОХНМ РАН (направление «Медицинская химия: молекулярный дизайн физиологически-активных соединений и лекарственных препаратов»).

Влияние гепатопротекторов на биоэнергетику печени и процессы апоптоза в эксперименте

А. И. Венгеровский

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

Цель. Изучить влияние гепатопротекторов на биоэнергетику, перекисное окисление липидов печени и апоптоз клеток крови при экспериментальной интоксикации изониазидом и парацетамолом.

Методы. Эксперименты проведены на 240 аутбредных белых крысах самцах. Для моделирования поражения печени животным вводили в желудок изониазид в дозе 542 мг/кг в течение 6 сут (LD₁₃) или парацетамол в дозе 2,5 г/кг в течение 2 сут (LD₁₀). После введения гепатотоксинов животные получали внутрь гепатопротекторы полифенольной (экстракт солянки холмовой, силибинин) или фосфолипидной (эплир, эссенциале) природы в эффективных дозах на протяжении 12 сут. Исследовали полярографическим методом функциональное состояние митохондрий печени, интенсивность липопероксидации, определяли методом проточной цитофлуориметрии количество лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови в состоянии апоптоза и методом

твердофазного иммуоферментного анализа количество сывороточного интерлейкина-10 (ИЛ-10) и фактора некроза опухолей-α (ФНО).

Результаты. Противотуберкулезное средство изониазид и наркотический анальгетик парацетамол при экспериментальной интоксикации усиливали перекисное окисление липидов печени, повышали в крови количество лимфоцитов и гранулоцитов в состоянии апоптоза, содержание активатора апоптоза — ФНО, уменьшали количество противовоспалительного цитокина — ИЛ-10. При интоксикации изониазидом в митохондриях печени разобщались процессы дыхания и фосфорилирования, неадекватно увеличивалось потребление кислорода. Парацетамол снижал сопряженность окислительного фосфорилирования и ингибировал дыхательную активность митохондрий печени. Гепатопротекторы оказывали антиоксидантное действие, защищали лейкоциты от развития апоптоза, препятствовали продукции ФНО, повышали содержание ИЛ-10. При введении гепатопротекторов на фоне экспериментальной интоксикации изониазидом нормализовалась сопряженность окислительного фосфорилирования и уменьшалось чрезмерное потребление кислорода митохондриями печени. При патологии печени, вызванной в эксперименте парацетамолом, гепатопротекторы повышали синтез макроэргов и устраняли ингибирующее действие гепатотоксина на кинетические параметры дыхательной цепи митохондрий печени. Препараты фосфолипидов улучшали биоэнергетику печени в большей степени, чем гепатопротекторы, содержащие полифенолы.

Выводы. Механизмы гепатопротективного эффекта антиоксидантов природного происхождения при моделях токсической патологии печени обусловлены восстановлением биоэнергетики печени и защитой клеток от апоптоза

Геропротекторный и антиканцерогенный эффекты мелатонина и пептида Ala-Glu-Asp-Gly у крыс в различных режимах освещения

И. А. Виноградова¹, В. Н. Анисимов², А. И. Шевченко¹

¹Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск;

²НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Исследовать у крыс геропротекторный и антиканцерогенный эффекты препаратов эпифиза в различных световых режимах (стандартное освещение — 12 ч. С.: 12 ч. Т., LD; постоянное освещение — LL; естественное освещение Карелии — NL; световая депривация — DD).

Методы. Использовано 1001 крыса (самцы и самки), которые находились в одном из указанных режимов с 25-дневного возраста. С 4-месячного возраста животные первых трех групп были разделены на подгруппы. Крысы I подгруппы получали 5 дней в неделю в ночное время мелатонин (Sigma, США) в дозе 10 мг/л, крысы II подгруппы — пептид Ala-Glu-Asp-Gly (курсами 5 дней в неделю подкожно 0,1 мкг на крысу), крысы III подгруппы — плацебо. За животными наблюдали до естественной гибели.

Результаты. Обнаружено, что содержание животных в условиях LL и NL приводило к повышению количества инфекционных и других заболеваний, к более быстрому развитию спонтанных опухолей, снижению коэффициента стабильности гомеостаза, развитию метаболического синдрома, более раннему наступлению предстарческого периода, укорочению фазы прогрессивного или стабильного роста и уменьшению продолжительности жизни по сравнению с животными в условиях LD. Световая депривация, применение мелатонина или эпигалона (пептид Ala-Glu-Asp-Gly) способствовали существенному снижению частоты развития новообразований, неопухолевых и инфекционных заболеваний, увеличению продолжительности жизни, повышению коэффициента стабильности гомеостаза, удлинению периодов стабильного или регрессивного роста.

Выводы. Представленные данные показывают важную роль циркадианных ритмов и шишковидной железы в возникновении возрастной патологии, развитии новообразований и старении организма. Препараты эпифиза в условиях нарушенного фотопериодизма замедляли старение организма, оказывая геропротекторный и антиканцерогенный эффекты. Исследование поддержано РГНФ (проект № 12-06-00340).

Экспериментальное исследование эффективности метадоксила и АЦЦ при отравлении парацетамолом в эксперименте

Т. П. Вишневецкая¹, В. Д. Великова²,
В. А. Плотницкий¹, И. В. Карачинская¹, А. С. Лялюк¹

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Цель настоящего исследования состояла в изучении возможности применения метадоксила при отравлениях парацетамолом и в сравнении лечебного эффекта метадоксила и N-ацетилцистеина при парацетамоловой интоксикации.

Исследование выполнено на четырех группах крыс (каждая группа по 10 животных). Первой группе вводили парацетамол внутрь через зонд в дозе 6283 мг/кг (LD₅₀), второй группе через час после введения парацетамола вводили метадоксил внутривенно в дозе 200 мг/кг. Третьей группе через час после введения парацетамола вводили N-ацетилцистеин (АЦЦ) в дозе 728 мг/кг. Четвертая группа была интактной и служила контролем. Критерием эффективности метадоксила служил уровень трансаминаз: аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), протромбиновое время и изменение уровня LD₅₀.

Результаты показали, что после отравления парацетамолом на вторые сутки отмечалось достоверное повышение индикаторных ферментов печени АЛТ на 59 %, АСТ на 55 %. Метадоксил достоверно снижал уровень трансаминаз АЛТ с 211,3 ± 6,4 ЕД/л до 170,4 ± 6,2 ЕД/л, АСТ с 136,7 ± 9,1 ЕД/л до 111 ± 7,9 ЕД/л. Подобный эффект проявил АЦЦ. Изменение протромбинового времени было недостоверным. Убедительные данные получены по показателям уровня LD₅₀ у крыс. Метадоксил снижал уровень смертности с 50 до 30 % при лечении интоксикации парацетамолом, АЦЦ, используемый как антидот, снижал LD₅₀ только до 40 %.

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать вывод о эффективности метадоксила при парацетамоловой интоксикации. Сравнение активности метадоксила и ацетилцистеина показало большую эффективность метадоксила.

Разработка методики количественного определения тиамин в плазме крови методом LC/MS с последующим изучением сравнительной фармакокинетики различных форм тиамин

А. М. Власов¹, Г. В. Раменская¹, О. А. Таширова²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва;

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Целью нашего исследования была разработка чувствительной и селективной методики количественного определения тиамин в плазме крови методом LC-MS с последующим проведением испытаний сравнительной фармакокинетики гидрофильной формы витамина В₁ и его липофильного производного.

Исследование проводили на 24 здоровых добровольцах после последовательного однократного приема препаратов, содержащих тиамин гидрохлорид и бенфотиамин. Анализ проводили методом LC-MS на приборе «Agilent 1200» с масс-спектрометром. В качестве пробоподготовки проводили осаждение белков насыщенным раствором сульфата меди. Условия хроматографирования: в качестве подвижной фазы была выбрана смесь ацетонитрила и 0,05 % раствора трихлоруксусной кислоты (рН = 2,6) в соотношении 2:98. Скорость потока — 0,8 мл/мин. Использовали колонку Agilent XDB-C18 (150 × 2,1 мм; 5 мкм) при температуре 30 °С. Объем вводимой пробы составлял 20 мкл. Условия MS: SIM режим при значении m/z = 265,0 и 265,1. Тип ионизации: MM-ES + APCI. Для количественного определения использовался метод абсолютной калибровки.

По полученным в исследовании данным уровни концентраций тиамин после введения гидрофильной и липофильной формы препарата статистически достоверно различаются. Данные препа-

раты нельзя считать эквивалентными по фармакокинетическим параметрам. Относительная биодоступность тиамин у здоровых лиц из группы, получившей липофильный препарат по отношению к группе, получившей гидрофильный препарат, составила 239 %.

В связи с широким распространением использования витаминов как для лечения, так и для профилактики не только гиповитаминозов, но и многих других заболеваний, а также их использование в биологически активных добавках к пище, актуальность рационализации использования витаминов чрезвычайно высока. Вышеприведенные данные указывают на более высокую эффективность использования в медицинской практике липофильных форм водорастворимых витаминов. Перед разработчиками новых лекарственных форм витаминов необходимо поставить задачу создания наиболее усвояемых форм витаминов. Это приведет к повышению эффективности лечения и профилактики авитаминозов и снизит риск возникновения побочных эффектов, связанных с приемом высоких доз витаминов. Кроме того, следует отметить, что необходимо провести сравнительные испытания липофильных и гидрофильных форм водорастворимых витаминов с целью выявления частоты развития аллергических реакций в том и в другом случае.

Фармакокоррекция полиорганной недостаточности при эндотоксикозе

А. П. Власов, О. А. Хаирова, С. Г. Анашкин,
Г. Р. Рахметуллова, А. Л. Сернова

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет

им. Н. П. Озарева», Саранск; ООО «Фармконсалтинг», Москва

Цель. Установить эффективность препарата метаболического типа действия с антиоксидантными свойствами этоксида в предупреждении формирования полиорганной недостаточности при эндотоксикозе.

Методы. В основу работы положены экспериментальные исследования на собаках ($n = 35$), разделенных на две группы. Первая группа — контрольная ($n = 17$). При остром экспериментальном панкреатите исследовали выраженность эндогенной интоксикации, в тканевых структурах печени, кишечника и почек оценивали интенсивность липопероокисления (ПОЛ), активность фосфолипазы А₂ (ФлА₂), супероксиддисмутазы; определяли функциональный статус кишечника, печени и почек. Вторая группа — опытная ($n = 18$): исследовали влияние этоксида (10 мг/кг) на вышеуказанные компоненты гомеостаза при остром экспериментальном панкреатите.

Результаты. Экспериментальные исследования показали, что при остром панкреатите на фоне эндогенной интоксикации наблюдается резкое повышение активности процессов ПОЛ и ФлА₂, что ведет к функциональным нарушениям печени, кишечника и почек, определяя развитие полиорганной. Анализ выраженности ЭИ на фоне применения этоксида показал уменьшение содержания токсических продуктов в крови относительно данных контрольной группы. Индекс токсичности плазмы крови снижался относительно контроля на 25,1 – 38,4 % ($p < 0,04$). Терапия с включением этоксида способствовала значительному снижению интенсивности процессов ПОЛ и активности ФлА₂ в ткани печени, кишечника и почек. Было установлено, что под действием этоксида функциональное состояние печени улучшалось, при этом терапевтическое влияние препарата проявлялось с первых суток комплексного лечения. Включение этоксида в терапию острого панкреатита существенно улучшало показатели микроциркуляции, трофики и биоэнергетики тканей кишечника по сравнению с результатами контрольной группы. На фоне использования этоксида улучшалась функция почек. С первых суток терапии наблюдалось увеличение скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и минутного диуреза.

Выводы. Под действием этоксида на фоне снижения выраженности эндотоксикоза происходит уменьшение интенсивности свободнорадикальных реакций липопероокисления, активности фосфолипазы А₂, повышение активности супероксиддисмутазы в тканях печени, кишечника и почек, что коррелировало со снижением функциональных расстройств исследованных органов, опре-

деляя высокий терапевтический эффект по предупреждению формирования полиорганной недостаточности при эндотоксикозе.

Превентивная фармакотерапия функционально-метаболических изменений в сердце и легких при эндотоксикозе

Т. И. Власова, Н. Ю. Лещанкина, Э. И. Начкина, О. А. Ежова, Н. А. Власова, А. Л. Сернова

ФГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Озарева», Саранск; ООО «Фармконсалтинг», Москва

Цель. Оценить эффективность антиоксиданта производного 3-оксипиридина этоксида в коррекции функционально-метаболического состояния сердца и легких при эндотоксикозе

Методы. В основу работы положены экспериментальные исследования на собаках, которым воспроизводили синдром эндогенной интоксикации путем моделирования острого панкреатита. В контрольной группе животные получали инфузионную терапию, в основной группе данную терапию дополняли внутривенными инфузиями этоксида в дозе 10 мг/кг. Проводили лабораторные исследования, позволяющие определить липидный спектр и интенсивность липидрегулирующих факторов биомембран клеточных структур миокарда и легких.

Результаты. Исследования показали, что в условиях эндотоксикоза возникают существенные метаболические изменения в сердце и легких, что лежит в основе нарушения их функционального статуса. Включение в терапию острого панкреатита препарата антиоксидантного типа действия этоксида приводило к уменьшению функциональных расстройств со стороны сердца и легких, что было зарегистрировано в виде снижения случаев электрической нестабильности, нарушений ритма, увеличения амплитуды зубцов, снижения частоты сердечных сокращений относительно данных контрольной группы; восстановление дыхательной функции легких по сравнению с контролем. Было установлено, что указанные эффекты препарата были сопряжены с его способностью снижать выраженность процессов перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы А₂ ткани миокарда и легких. Указанные фармакотерапевтические эффекты предупреждали модификацию липидного состава мембран клеточных структур исследованных органов — дестабилизацию липидной матрицы мембран, а следовательно, стали основой кардио- и пневмопротекторного действия этоксида. Другим фактором органопротекторной активности препарата явилась его способность снижать выраженность эндогенной интоксикации в целом, что регистрировалось по уменьшению содержания гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов в плазме крови.

Выводы. Применение препарата антиоксидантного типа действия этоксида при эндотоксикозе приводит к уменьшению (препятствует прогрессированию) функционально-метаболических изменений со стороны сердца и легких, выявляя кардио- и пневмопротекторный эффект препарата, в основе которых лежит его антиоксидантная активность.

Особенности изменения уровней артериального давления и гемоглобина при проведении хронического гемодиализа

А. М. Возова, Е. В. Малинок, А. Л. Барсук, Л. В. Ловцова

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

Цель. Изучить особенности изменения уровней систолического и диастолического артериального давления, а также гемоглобина у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на хроническом гемодиализе.

Методы. Обследованы пациенты с терминальной почечной недостаточностью (85 человек), которые получали сеансы гемодиализа 3 раза в неделю в течение всего периода наблюдения, а также рекомбинантный человеческий эритропоэтин (Эритростром) внутривенно по 2000 МЕ 2 раза в неделю и железа(III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер) внутривенно по 200 мг 2 раза в

неделю. Уровни систолического и диастолического артериального давления измеряли по методу Н. С. Короткова тонометром CS-105 (КНР), уровень гемоглобина — на анализаторе Coulter Ast (США) (1 раз в 3 месяца, в течение 9 месяцев).

Результаты. Исходные уровни систолического и диастолического артериального давления составили $142,3 \pm 1,34$ и $82,24 \pm 0,80$ мм рт.ст. соответственно. Через 3 месяца обнаружена тенденция к снижению указанных показателей ($141,6 \pm 1,41$ и $81,76 \pm 0,78$ мм рт.ст. соответственно), которая сохранялась и в последующие 3 месяца (систолическое давление $140,3 \pm 1,58$ мм рт.ст., диастолическое давление $81,06 \pm 0,83$ мм рт.ст.). Исходный уровень гемоглобина был равен $100,7 \pm 1,59$ г/л. Через 3 месяца уровень гемоглобина существенно вырос по сравнению с исходным значением ($106,5 \pm 1,52$ г/л; $p < 0,001$), еще через 3 месяца уровень гемоглобина продолжал расти, причем как по сравнению с исходным уровнем, так и предыдущим этапом исследования ($115,0 \pm 1,48$ г/л; $p < 0,001$).

Выводы. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на хроническом гемодиализе, тенденция к снижению уровней систолического и диастолического артериального давления сочетается с увеличением уровня гемоглобина, что может быть связано с нормализацией функции эндотелия на фоне купирования анемического синдрома.

Фармакологические особенности постсинаптической чувствительности и механизмы секреции медиатора в нейромоторных синапсах соматической мускулатуры дождевого червя

М. Е. Волков¹, Л. Ф. Нуруллин², Е. М. Волков¹

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, Казань

Цель. Изучение фармакологических и электрофизиологических свойств постсинаптических ацетилхолинчувствительных канально-рецепторных комплексов постсинаптической мембраны и механизмов везикулярного цикла в нейромоторных синапсах филогенетически первичных соматических клетках стенки дождевого червя *Lumbricus terrestris*.

Методы. Регистрацию постсинаптических токов производили с помощью техники экстраклеточного микроэлектродного отведения. Процессы везикулярного цикла в нервных терминалях изучали методами прижизненной флуоресцентной микроскопии с использованием семейства эндцитозных маркеров.

Результаты. В зоне одного синаптического контакта в соматической клетке одновременно регистрируются как минимум, две популяции канально-рецепторных комплексов, различающихся временем открытого состояния ионного канала, предположительно чувствительных к ацетилхолину: «быстрого» (1–2 мс) и «медленного» (8–10 мс). Применение специфических М- и Н-блокаторов ионных каналов, а также ганглиолитиков, ацетилхолинэстеразных соединений и холиномиметиков не влияют на амплитудно-временные характеристики миниатюрных постсинаптических возбуждающих токов, тогда как ацетилхолин, карбахолин и никотин, в отличие от мускарина, АТФ и серотонина, деполяризуют мышечную мембрану ГАМК, алренилин и норадренилин, напротив, вызывают гиперполяризацию, устраняемую убаином. Методами флуоресцентной микроскопии с использованием эндцитозных маркеров FM1-43, FM2-10, FM4-64 показано, что процессы экзо- и эндоцитоза в синаптических «бутонах» зависят от концентрации ионов калия и кальция в среде. При этом блокада секреции наблюдается только при длительной инкубации в бескальциевой среде, в присутствии кальциевых буферов ВАРТА и ВАРТА-АМ, связывающих экстра- и внутриклеточный кальций.

Выводы. Можно думать, что постсинаптическая мембрана соматических мышечных клеток стенки дождевого червя содержит ацетилхолинчувствительный канально-рецепторный комплекс, отличающийся по фармакологическим свойствам от такового в мышцах позвоночных животных. Квантовая секреция медиатора в нейромоторных синапсах основана на везикулярном цикле. При

этом кальциевый «сенсор» этого процесса работает по принципу «все или ничего».

Фармакологические свойства и ионная селективность электрогенных ионных насосов клеток мышечной стенки дождевого червя

М. Е. Волков, А. Р. Сабирова, Е. М. Волков

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Цель. Определить ионную селективность и фармакологические особенности амперогенных ионных насосов соматических мышечных клеток дождевого червя.

Методы. Регистрация мембранного потенциала покоя мышечных клеток производилась с помощью стандартной микроэлектродной техники отведения.

Результаты. Мембранный потенциал покоя соматических мышечных клеток дождевого червя представляет собой интегральную величину, существенный вклад в которую, вносит амперогенный компонент электрогенных ионных насосов. Потенциал, создаваемый работой ионных помп в условиях их максимальной активации в теплой среде в присутствии ионов калия после длительной предварительной инкубации в холодном безкальциевом растворе имеет две составляющие: большую (стационарную) — нечувствительную и меньшую (регуляторную) — чувствительную к блокирующему действию убаина, фуросемида и удалению из среды ионов хлора или кальция. Замена хлоридов на бромиды в растворе не влияет на потенциал покоя, как то происходит в случае отсутствия хлора в среде или в присутствии фуросемида. В то же время, активаторы насосов не способны гиперполяризовать мембрану, что указывает на невозможность ионов брома компенсировать отсутствие в среде ионов хлора.

Выводы. Предлагается гипотеза о существовании двух компонент «насосных» потенциалов — экстраклеточно неуправляемой (стационарной) и управляемой (регуляторной), непосредственно связанной с активным хлорным переносом. В состоянии низкой активности ионные насосы не обладают выраженной ионной селективностью, тогда как при их активации замена хлоридов на бромиды не является равноценной. Работа поддержана грантом РФФИ 09-04-00170а.

Клинико-фармакологический анализ фармакотерапии атопического дерматита у детей

*Ю. В. Волкова¹, В. А. Белоусов²,
Н. Б. Сидоренкова¹, А. В. Манукян¹*

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул;

²Алтайская краевая детская поликлиника, Барнаул

Цель. Оценить рациональность фармакотерапии атопического дерматита врачами первичного звена.

Методы. Для экспертной оценки были использованы 25 амбулаторных карт пациентов с атопическим дерматитом в возрасте от 2 месяцев до 10 лет, обратившихся за консультативной помощью в Алтайскую краевую детскую поликлинику за период с ноября 2011 г. по февраль 2012 г. Данные из амбулаторных карт вносили в «Карту экспертной оценки качества фармакотерапии» (форма № 313/у утверждена Минздравом РФ от 22.10.2003, приказ № 494).

Результаты. Среднее количество препаратов, полученных за курс терапии, составило $3,3 \pm 0,15$. Выявлено, что у 21 пациента (84 %) назначались антигистаминные препараты (зиртек, зодак, цетрин, эриус, супрастин, телфаст, ксизал), у 14 больных (56 %) — энтеросорбенты (полисорб, неосмектин), у 5 пациентов (20 %) — ферментный препарат креон, у 4 детей (16 %) — холекинетик хофитол, у 3 (12 %) — иммуномодуляторы (ликопид, полиоксидоний), у 3 больных (12 %) пробиотик хилак-форте. У 19 пациентов (76 %) были использованы топические глюкокортикостероиды (ГКС) — адвантан, элоком. У 11 детей (44 %), среди которых было 6 детей в возрасте до 6 месяцев, применялись наружные противовоспалительные средства, не содержащие ГКС (элидел, бепантен). Соответствие назначений клиническим рекомендациям отмечено

у 22 пациентов (88 %). У 3 (12 %) пациентов имелась избыточная фармакотерапия, не соответствующая степени тяжести заболевания. Рациональность выбора базовых ЛС была отмечена в 20 случаях (80 %). У 5 детей (20 % больных) младшего школьного возраста необоснованно был назначен антигистаминный препарат I поколения супрастин. У 2 (8 %) больных длительность применения супрастина превышала 7 дней, что является нерациональным. У 3 больных (12 %) топический ГКС адвантан использовался более 1 раза в сутки. Неблагоприятные побочные реакции не были зарегистрированы.

Выводы. Фармакотерапия пациентов с атопическим дерматитом врачами первичного звена в целом соответствует клиническим рекомендациям. Выявлены единичные случаи необоснованного назначения и длительного использования антигистаминного препарата I поколения супрастина, а также не соблюдение режимов дозирования топических ГКС. В ряде случаев наблюдается нерациональное использование иммуномодуляторов, назначение которых требует специальных исследований.

Изучение действия производных γ -аминомасляной и глутаминовой кислот при ишемии головного мозга в условиях блокады синтеза оксида азота

Е. В. Волотова, Н. В. Мазина, Д. В. Бакулин, Е. В. Петрова, О. Г. Шишлянникова

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Изучить влияние производных γ -аминомасляной и глутаминовой кислот на параметры мозгового кровотока крыс при экспериментальной церебральной ишемии на фоне блокады оксида азота.

Методы. Исследование было выполнено на белых крысах самцах, распределенных на следующие экспериментальные группы: «интактная» (крысы без ишемии, получавшие физиологический раствор), «интакт + L-NAME» (крысы без ишемии, которым вводили неселективный блокатор NO-синтазы — нитро-L-аргинина (L-NAME) в дозе 30 мг/кг), «контроль» (крысы с ишемией, получавшие физиологический раствор), «ишемия + L-NAME» (крысы с ишемией, которым предварительно вводили L-NAME в дозе 30 мг/кг), а так же две группы животных, которым в условиях блокады синтеза системы оксида азота, при церебральной ишемии головного мозга, вводили исследуемые соединения: производное глутаминовой кислоты — РГПУ-135 в дозе 26 мг/кг и производное γ -аминомасляной кислоты — РГПУ-195 в дозе 44 мг/кг. Церебральную ишемию вызывали перевязкой левой общей сонной артерии и ограничением кровотока в правой до 50 % фона. Уровень мозгового кровотока регистрировали в проекции среднечеребральной артерии методом ультразвуковой доплерографии.

Результаты. В ходе проведенного исследования установлено, что предварительное введение неселективного ингибитора системы оксида азота животным ухудшает течение церебральной ишемии, что проявлялось в достоверно более выраженном снижении уровня мозгового кровотока относительно такового у животных с ишемией, которым вводили физиологический раствор. Введение производного γ -аминомасляной кислоты — соединение РГПУ-195 способствовало сохранению уровня мозгового кровотока у крыс на более высоком уровне, чем у крыс на фоне блокады системы синтеза оксида азота. Введение производного глутаминовой кислоты (соединение РГПУ-135) не вызывало статистически значимых изменений показателей мозгового кровотока относительно группы животных «ишемия + L-NAME».

Выводы. 1. Блокада синтеза оксида азота ухудшает течение церебральной ишемии, что проявляется в более выраженном падении уровня мозгового кровотока. 2. Введение производного γ -аминомасляной кислоты соединение РГПУ-195 способствует сохранению уровня мозгового кровотока при церебральной ишемии в условиях блокады синтеза оксида азота.

Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику болевого синдрома и аффективных нарушений после удаления грыж межпозвонковых дисков

И. А. Волчегорский¹, К. М. Местер²

¹Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск;

²Челябинская областная клиническая больница, Челябинск

Цель. Провести сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин, мексидол) на динамику вертеброневрологической симптоматики, дорсалгии, функциональных ограничений, аффективных нарушений и качества жизни после удаления грыж межпозвонковых дисков у больных поясничным остеохондрозом (ПО).

Методы. Выполнено проспективное, плацебо — контролируемое, простое слепое, рандомизированное исследование влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на динамику болевого синдрома и сопутствующих аффективных нарушений после удаления грыж межпозвонковых дисков у 136 больных ПО в течение 3,5 месяцев после микродискэктомии.

Результаты. Установлено, что двухнедельное постоперационное применение всех изученных препаратов способствует регрессу депрессии в течение 3,5 месяцев после спинального вмешательства. Курсовое введение эмоксипина (150 мг в день) оказывает тимоаналептический эффект, но не влияет на динамику болевого синдрома, психологической дезадаптации и качества жизни. 14-дневное введение реамберина (400 мл в сутки) уменьшает проявления депрессии и невропатической боли, но не влияет на динамику ноцицептивной боли, психологической дезадаптации и качества жизни. Двухнедельное применение мексидола в разовой дозе 300 мг вызывает наиболее выраженный тимоаналептический эффект, сопровождающийся снижением ноцицептивного и невропатического компонентов дорсалгии, уменьшением психологической дезадаптации и повышением качества жизни после спинального вмешательства.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения эмоксипина, реамберина и мексидола в схему комплексного лечения больных ПО после микрохирургического удаления грыж межпозвонковых дисков.

Влияние α -липовой кислоты и мексидола на аффективный статус, когнитивные функции и качество жизни больных сахарным диабетом

И. А. Волчегорский¹, Л. М. Рассохина¹,
М. И. Колядич¹, М. Н. Алексеев²

¹Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск;

²Челябинская городская клиническая больница № 1, Челябинск

Цель. Провести сравнительный анализ влияния α -липовой кислоты (α -ЛК) и мексидола на аффективный статус, когнитивные функции и качество жизни (КЖ) больных сахарным диабетом (СД) в сопоставлении с действием изученных лекарственных средств (ЛС) на динамику показателей углеводного и липидного обмена в крови пациентов.

Методы. Проведено краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, простое «слепое», рандомизированное исследование (90 больных СД). Больным I группы дополнительно проводили ежедневное внутривенное капельное введение 200 мл полиризующей смеси. Больным II группы ежесуточно получали внутривенные капельные инфузии 600 мг α -ЛК. Больным III группы тем же путем ежедневно вводили 300 мг мексидола. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14 дней.

Результаты. Установлено, что двухнедельное введение α -ЛК и мексидола способствует уменьшению гликемии на 13:00 с одновременным снижением депрессивного чувства вины по шкале депрессии Бека. В случае использования мексидола данные эффекты сопровождаются позитивной динамикой жизнеспособности, установленной с помощью опросника SF-36 и отражающей улучшение качества жизни пациентов. Курсовое применение α -ЛК дополнительно способствует улучшению внимания, изученного с по-

мощью таблиц Шульте. Благоприятные психотропные эффекты α -ЛК и мексидола не связаны с изменениями липидемии и показателей системы перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита. Применение α -ЛК привело к существенному улучшению внимания, что проявилось достоверным снижением показателя вработываемости. Динамика показателей вработываемости и психической устойчивости у больных, получавших α -ЛК, оказалась достоверно лучше соответствующих сдвигов в группе мексидол. При этом ни одно из изученных ЛС не повлияло на динамику IQ, исходные величины которого соответствовали уровню хорошей нормы.

Выводы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения α -ЛК и мексидола в схемы комплексного лечения больных СД.

Регенерирующее действие экспериментальных препаратов премелтоп и ремелтоп

В. М. Воробьева, В. М. Брюханов,
Д. Г. Полухин, Ю. Г. Мотин

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Цель. Изучение регенерирующего действия экспериментальных препаратов премелтоп и ремелтоп для местной терапии ожогов пищевода на модели химического ожога. Премелтоп (метронидазола 0,75; лидокаина гидрохлорида 0,1; преднизолона 0,05; регенкура 4,0 в 100 г суспензии) предназначен для применения в фазу воспаления. Ремелтоп (метронидазола 0,75; метилурацила 2,0; гиалуронидазы 128 ED, регенкура 4,0 в 100 г суспензии) применяется на этапе роста грануляций [патент 2286781 РФ, 2006]. Для сравнения использовали омпабал, содержащий в составе 1 преднизолона 0,04 г; бензокаина 3,0 г; метилурацила и натрия гидрокарбоната поровну по 6,0 г; тетрациклина 3 млн ED; масла растительного 100,0 г. В состав 2 вместо бензокаина введено 124 ED гиалуронидазы.

Методы. Под наркозом у кроликов породы шиншилла (1,5 – 2 мес, 1,0 – 1,5 кг) проводили эксориацию эпидермального слоя кожи на трех участках площадью 1,5 см² у каждого кролика и подвергали воздействию 70 % раствора уксусной кислоты. В экспериментальной группе ожоги обрабатывали в течение 7 сут препаратом премелтоп, затем в течение 14 сут препаратом ремелтоп. В группе сравнения раны обрабатывали составами омпабал. В контрольной группе лечения не проводили. Процесс заживления оценивали по увеличению толщины эпителиального пласта (ТЭП) ($M \pm m$, мкм). Оценка межгрупповых различий — по критерию Даннетта ($p < 0,05$) по SigmaStat 3.5 для Windows, Systat Software, Inc., США, 2006.

Результаты. На 10 сутки у животных экспериментальной группы ТЭП составляла $26,1 \pm 1,33$ мкм. В группе сравнения процессы регенерации были менее выражены ($21,5 \pm 0,89$ мкм), но различия статистически не достоверны ($p > 0,05$). В экспериментальной группе на 14 сутки ТЭП составляла $46,4 \pm 1,04$ мкм, в группе сравнения $31,6 \pm 1,96$ мкм, в контрольной группе $5,12 \pm 0,39$ мкм. Различия статистически достоверны как между группами, так и с данными исследований ТЭП на 10 сутки внутри группы. На 21 сутки у животных экспериментальной группы — полная эпидермизация с толщиной эпидермиса $38,6 \pm 1,38$ мкм. В группе сравнения у животных сохранялась слабая лейкоцитарная инфильтрация, завершающаяся эпидермизация зоны повреждения ($29,7 \pm 1,82$ мкм), в контрольной группе — слабая эпидермизация ($17,7 \pm 0,91$ мкм). Показатели статистически достоверны между экспериментальной и контрольной группами и статистически значимо отличались внутри группы от аналогичных показателей, полученных на 10 сутки эксперимента.

Выводы. Экспериментальные препараты премелтоп и ремелтоп оказывают регенерирующее действие на модели химического ожога в эксперименте.

Исследование токсических свойств и биологической активности калия бис((μ^2 -d,d-тарtrato-O,O',O'',O''')-оксованадия (IV))-дигидрата

Н. М. Воробьева¹, Е. В. Федорова¹, В. С. Прокапчук², А. В. Вячеславов²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург;
²Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет), Санкт-Петербург

В настоящее время ванадий и некоторые его соединения вызывают пристальный интерес исследователей благодаря его способности участвовать в обмене углеводов и потенцировать действие инсулина. Высокая сахароснижающая способность выявлена у комплексов ванадия (IV) с производными многоосновных оксикарбоновых кислот (салицилат, оксалат, малонат, и др.). Цель работы заключается в изучении токсических свойств (острой токсичности, кумулятивной активности) и гипогликемической активности нового комплекса ванадия – калия бис((μ^2 -d,d-тарtrato-O,O',O'',O''')-оксованадия(IV))-дигидрата (комплекс 1).

Острую токсичность исследовали по экспресс-методу Прозоровского. Для исследования кумуляции использовали метод Лима с соавт. Гипергликемию вызывали подкожным введением 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида (АГХ) в дозе 1 мг/кг. Содержание глюкозы в крови у подопытных животных определяли с помощью портативной системы контроля уровня глюкозы CLEVER CHEK TD-4209 и тест-полосок CLEVER CHEK TD-4209. В качестве препарата сравнения использовали ванадил сульфат.

Было подсчитано, что величины ЛД₅₀ для ванадил сульфата и комплекса 1 составили 407 (310 – 540) мг/кг и 261 (220 – 310) мг/кг соответственно. Несмотря на то, что полученный комплекс оказался более токсичным по показателю ЛД₅₀, в соответствии с градацией Hodge и Sterner оба соединения относятся к одному классу — к веществам с умеренной токсичностью. В результате исследования кумуляции было установлено, что изучаемый комплекс в отличие от ванадил сульфата (коэффициент кумуляции (Кк) — 0,4) не обладает кумулятивной активностью (Кк составил 5,4). Оба соединения проявили гипогликемический эффект на модели адреналиновой гипогликемии. Через 0,5 и 1 час после введения АГХ (при максимальном уровне глюкозы у экспериментальных животных) концентрация глюкозы у мышей, получивших ванадил сульфат, снизилась на 80 % и 53 %, а новый комплекс — 69 % и 67 % соответственно по сравнению с контрольной группой. Через 2 часа после введения АГХ уровень глюкозы у мышей, получивших комплекс 1, вернулся к исходным значениям в отличие от животных, получивших ванадил сульфат.

Таким образом, комплекс 1 по значению ЛД₅₀ и ванадил сульфат по токсичности относятся к одному классу; комплекс 1 не обладает кумулятивной активностью по сравнению с ванадил сульфатом; исследуемый комплекс проявил гипогликемический эффект. Все приведенные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения новых комплексов ванадия (IV).

Перспективы создания нейропсихотропных препаратов с использованием нанотехнологий

Т. А. Воронина, Курахмаева К., В. А. Разживина, И. А. Джинджихашвили, В. Ю. Балабаньян, Л. Н. Неробкова, Г. Г. Авакян

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Целью исследования явилась разработка нейропсихотропных средств на основе полимерных наноносителей, содержащих действующее вещество, с применением двух подходов: доставки в мозг при помощи наноносителя эндогенного вещества, не проходящего при системном введении через ГЭБ (на примере фактора роста нервов, ФРН) и изменение транспорта препарата (на примере феназепама), приводящее к модификации спектра его фармакологической активности и уменьшению побочных эффектов.

Методы. Исследование проводили на беспородных и линейных мышах и крысах с использованием методик, позволяющих оценить антипаркинсоническое, антиамнестическое, анксиолитическое, противосудорожное, миорелаксантное действие.

Результаты. ФРН на полибутиладианоакрилатных (ПБЦА) наночастицах (ФРН-Н) при системном введении проникает в мозг и вызывает достоверное увеличение концентрации ФРН в гомогенатах мозга, тогда как ФРН в субстанции (ФРН-С) не проникает через ГЭБ. ФРН-Н при системном введении оказывает антиамнестическое действие в тесте скополаминовой амнезии и антипаркинсоническое действие на модели МФТП-вызванного паркинсонического синдрома (ПС), что проявляется в достоверном уменьшении олигокинезии, ригидности и тремора как на начальных этапах формирования ПС, так и в отдаленные сроки. Анализ ЭЭГ показал, что ФРН-Н устраняет, вызванную МФТП, пароксизмальную активность и ослабляет изменения спектра мощности в θ -2, и β -1,2 диапазонах. ФРН-С при системном введении не обладает антиамнестическим и антипаркинсоническим действием.

Феназепам на ПБЦА наночастицах (ФН) оказывает выраженное анксиолитическое, антиагрессивное, противосудорожное действие и не уступает по активности и глубине эффекта феназепаму в субстанции (ФС). Анксиолитическое действие ФН ослабляется флумазенилом и биккукулином. ФН имеет более широкий спектр противосудорожных эффектов, чем ФС и обладает активностью как при первично-, так и вторично-генерализованных судорогах; достоверно уменьшая эпилептиформные разряды в контралатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе. ФН в верхнем диапазоне терапевтических доз не оказывает выраженного седативного и миорелаксантного действия, в противоположность ФС.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработки нейропсихотропных препаратов на основе нанотехнологий.

Поиск веществ с эндотелиопротективными свойствами в ряду производных ГАМК

А. В. Воронков, А. И. Робертус

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Целью является поиск веществ с эндотелиопротективными свойствами в ряду производных ГАМК, с помощью комплексного морфо-функционального подхода.

Методы. Исследование выполнено на 400 крысах самках и самцах. Комплексный морфо-функциональный подход включал в себя определение вазодилатирующей, антитромботической, противовоспалительной и антипролиферативной функций эндотелия (И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, 2008). ЭД на всех этапах исследования моделировалась двумя патологиями стрептозотцин-индуцированным сахарным диабетом (ЭСД) (в/в введение стрептозотоцина в дозе 45 мг/кг) и недостаточностью половых гормонов (НПГ) (экстирпация матки с придатками у крыс самок). Вещества вводились ежедневно *per os* в дозах РГПУ-147 — 50 мг/кг, РГПУ-189 — 15 мг/кг, фенибут — 25 мг/кг, пикамилон — 100 мг/кг. В качестве препарата сравнения был использован Сулодексид — 30 ЕВЛ. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel, BioStat 2008 5.2.5.0.

Результаты. При ЭСД и НПГ отмечается выраженная эндотелиальная дисфункция, что проявляется в снижении вазодилатирующей в 2,5 и 1,7 раза, соответственно, антитромботической в 1,7 и 1,3 раза, противовоспалительной функций в 2,2 и 1,5 раза, и увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов в 3,5 раза и 2,9 раза. По степени улучшения вазодилатирующей и антитромботической функции эндотелия под влиянием исследуемых соединений их можно расположить следующим образом: Сулодексид \geq РГПУ-189 > РГПУ-147 > Пикамилон \geq Фенибут. Лидер среди производных ГАМК соединение РГПУ-189 выражено улучшает противовоспалительную и антипролиферативную функции эндотелия, что проявляется в снижении уровня С-реактивного белка, уменьшении морфологических признаков воспаления, уменьше-

нии соотношения интима/медиа, восстановлении структуры эндотелиоцитов, снижении их десквамации, апоптоза и некроза у животных с ЭСД и НПП. Соединение РГПУ-189 вызывает угнетение экспрессии маркеров апоптоза (TRAIL, каспаза-3, NF-κB), снижение экспрессии эндотелина-1 и усиление активности e-NOS, что очевидно лежит в основе его эндотелиопротекторного действия.

Выводы. Проведенный сравнительный анализ полученных данных о влиянии производных ГАМК на эндотелиальную дисфункцию в условиях гормональных нарушений различного генеза позволил выявить соединение с высокой эндотелиопротективной активностью РГПУ-189. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения соединения РГПУ-189 для создания на его базе нового препарата с эндотелиопротекторной активностью.

Стимуляция регенерации и ингибирование апоптоза β-клеток поджелудочной железы — как новое направление в создании лекарственных средств для лечения сахарного диабета второго типа

М. П. Воронкова, Г. Л. Снугур

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

Цель. Изучить влияние инкретиномиметического вещества — экстракта гимнемы лесной на процессы регенерации и апоптоза β-инсулоцитов панкреатических островков.

Методы. Экспериментальный иммунозависимый сахарный диабет моделировали на крысах самцах (250–300 гр) полным адьювантом Фрейнда 0,2 мл однократно, п/к, и стрептозотоцином 25 мг/кг, в/в, ежедневно в течение 5 дней (B. Ziegler et al., 1990). За неделю до интоксикации животным опытной группы вводили экстракт Гимнемы лесной (перорально, 280 мг/кг/сут). После 21-дневного введения вещества степень его антидиабетического действия оценивали: по содержанию глюкозы и инсулина в плазме крови; при проведении перорального и внутривенного глюкозотолерантных тестов. Далее крыс выводили из эксперимента (этамил-натрия, в/бр, 40 мг/кг) и иммуногистохимически производили оценку ткани поджелудочной железы с использованием антител к инсулину, протеинам p53, Bcl-2, Bax, каспазе-3, TRAIL, PCNA, Ki-67, MDM2 с детекцией полимерными системами «UltraVision» (LabVision) и «EnVision» (Dako) и диаминобензидином. Иммуногистохимически определяли объемную долю панкреатических островков, площадь β-инсулоцитов и их секреторных гранул по отношению к экзокринной части железы, индекс апоптоза и пролиферации. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 5.1 (StatSoft, США), Excel 2000 (MS Office 2000, США).

Результаты. Через три недели после интоксикации в плазме крови крыс с сахарным диабетом по сравнению с интактными крысами было отмечено достоверное увеличение количества сахара в крови, сокращение количества инсулина, уменьшение объемной доли островков Лангерганса, количества β-эндокриноцитов, увеличение индекса апоптоза. После применения экстракта Гимнемы лесной у крыс с сахарным диабетом отмечено увеличение объемной доли островков Лангерганса, значимое увеличение количества Ki-67- и PCNA-позитивных инсулоцитов на 39,1 и 29,7 % соответственно, снижение индекса апоптоза на 37,8 % ($p \leq 0,05$). Кроме того изучаемый экстракт увеличивал количество инсулина в крови крыс с сахарным диабетом, сочетающееся с сахаропонижающим эффектом при курсовом введении и более высокой степенью антидиабетической активности при пероральной сахарной нагрузке чем при внутривенной.

Выводы. Антидиабетический эффект экстракта Гимнемы лесной обусловлен снижением уровня глюкозы, повышением количества инсулина в плазме крови, усилением репаративной регенерации инсулоцитов и ингибированием их апоптоза.

Влияние β-адреноблокаторов на процессы воспаления в бронхах у крыс на модели бронхиальной астмы

П. А. Ворончихин¹, С. В. Оковитый¹, О. В. Кирик², Д. Э. Коржеевский², С. В. Талантов³

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Цель. Определение влияния селективных β-адреноблокаторов (β-АБ) метопролола (М) и бисопролола (Б) на течение бронхиальной астмы (БА) у крыс с использованием модифицированной овальбуминовой модели заболевания.

Методы. БА у беспородных белых крыс-самцов моделировали двукратным подкожным введением овальбумина, адсорбированного на Al(OH)₃, и внутрибрюшинным введением «Бронхо-мунала» с последующими ингаляциями овальбумина каждые 3 дня. Начиная с 30-го дня эксперимента, вводили препараты (перорально Б или ингаляционно М) на фоне базисной терапии (будесонид + сальбутамол) или без нее. На 53-й день эксперимента в легких определяли плотность β-адренорецепторов (β-АР), с использованием радиоизотопного мета-йодбензилгуанидина. На 60-й день животных забивали и проводили морфологическое исследование с выявлением количества эозинофилов и тучных клеток в тканях легкого.

Результаты. Морфологическое исследование показало, что формирование БА у животных характеризуется резким увеличением количества тучных клеток (в 1,8 раз) и эозинофилов (в 20 раз) в тканях легкого. При введении β-АБ количество тучных клеток снижается как на фоне базисной терапии (в 6 раз), так и без нее (на фоне Б в 1,5 раза, на фоне М в 2 раза) по сравнению с контрольной группой с БА. Выраженность перибронхиальной и периваскулярной эозинофильной инфильтрации была ниже как в группе, получавшей базисную терапию (в 4 раза), так и при применении β-АБ на фоне базисной терапии (Б в 5 раз, М в 8 раз) или без нее (в 4 раза по обоим). Анализ плотности β-АР в легком показал, что при развитии БА происходит небольшое снижение их плотности, в то время как на фоне базисной терапии их количество снижается (в 1,5 раза), что, вероятно, обусловлено развитием десенситизации β-АР при длительном применении β-адреномиметика. Введение Б перорально и М ингаляционно приводит к уменьшению плотности рецепторов соответственно в 2 раза. Однако, в том случае, если β-АБ использовались на фоне базисной терапии, снижения плотности рецепторов не происходило.

Выводы. 1. Селективные β-АБ не только не увеличивают выраженность воспалительных процессов в бронхах при экспериментальной БА, но и способны снижать их на фоне базисной терапии. 2. Применение β-АБ на фоне базисной терапии экспериментальной БА препятствует снижению плотности β-АР рецепторов в легких животных. 3. Дальнейшее изучение влияния ингаляционного введения β-АБ на процессы воспаления и ремоделирования при БА представляет большой интерес с точки зрения предотвращения снижения эффективности базисной терапии.

Применение специфических ферментных биотест-систем *in vitro* для оценки фармакологических свойств и механизма действия комплексных фитопрепаратов

И. В. Воскобойникова¹, В. К. Колхир², Л. Б. Стрелкова², И. А. Лупанова², М. Ф. Минеева²

¹ЗАО «ФПК ФармВИЛАР», Москва

²Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва

Цель. Оценка антиоксидантных, антимикробных, антиоксидантных, гепатопротекторных, тонизирующих и иммуномодулирующих свойств комплексных фитопрепаратов — Простанорма (простатогонное средство), Фито Ново-Седа (седативное и анксиолитическое средство) и Ангионорма (антиагрегационное и венотонизирующее средство) с применением специфических ферментных биотест-систем *in vitro*.

Методы. Специфические ферментные биотест-системы *in vitro*, позволяющие оценить прямое влияние фитопрепаратов (1 – 100 мкг/мл) на некоторые ключевые ферменты, обеспечивающие нормальную жизнедеятельность организма, такие как глутатион-редуктаза (ГР), каталаза (КАТ), NADPH-оксидаза, глутатион-трансфераза (ГТФ), монооксигеназная система цитохрома P450 (с использованием гомогената печени крысы), пируваткиназа (ПК).

Результаты. Установлено, что Простанорм дозозависимо угнетает (на 45 – 75 %) скорость ГР и КАТ реакций *in vitro*, что свидетельствует о возможном проявлении препаратом антимикробной активности. В тоже время, Фито Ново-Сед и Ангионорм оказывают непосредственное активирующее влияние (30 – 90 % от контроля) на ГР, существенно не изменяя скорость КАТ реакции. Эти результаты доказывают, что Фито Ново-Сед и Ангионорм обладают свойствами лиганда ГР, ключевого фермента антиоксидантной защиты. Простанорм и, в большей степени, Фито Ново-Сед увеличивают скорость NADPH-оксидазной реакции в гомогенате спокойных полиморфно-ядерных лейкоцитов, что свидетельствует об их иммуноактивирующих свойствах. Показано, что Ангионорм содержит активаторы ПК, дозозависимо увеличивая (до 70 % от контроля) скорость ПК-й реакции в условиях опытов *in vitro*. В сочетании с активирующим влиянием на ГР, полученные результаты свидетельствуют о стимулирующем влиянии на тонус мышц и вентонизирующих свойствах Ангионорма. Все три препарата обладают антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами, активируя ключевые ферменты биотрансформации и детоксикации — монооксигеназную систему цитохрома P450 и ГТФ (Фито Ново-Сед > Простанорм > Ангионорм). Установленные в условиях *in vitro* фармакологические свойства фитопрепаратов подтверждены при проведении экспериментальных и клинических исследований.

Выводы. Специфические ферментные биотест-системы позволяют в условиях *in vitro* быстро и доказательно оценить как направленность фармакологического действия комплексных фитопрепаратов, так и механизмы реализации их фармакологических свойств.

Оценка острой суточной токсичности нового вещества с психотропной активностью ПИР-03-72

Е. В. Выприцкая

НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград

Целью данного исследования явилось оценка острой суточной токсичности нового вещества (производного 2-тиоурацила) с психотропной активностью под лабораторным шифром ПИР-03-72.

Эксперименты проводились на 80 белых мышках (самцах и самках) массой 22 – 25 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Вещество ПИР-03-72 вводили внутривенно в дозах от 100 до 650 мг/кг. Изучение острой суточной токсичности (определение LD₅₀) вещества проводили по методу Личфилда и Вилкоксона. Полученные данные обрабатывали математическим методом вариационной статистики с применением критериев Стьюдента и Вилкоксона – Манна – Уитни.

Введение вещества в дозах 100 – 150 мг/кг не вызывало изменений в психоневрологическом статусе животных и их гибели, но потенцировало повышение ректальной температуры (в пределах 1,5 °С). Под действием вещества в дозах от 200 до 300 мг/кг отмечалось повышение спонтанной двигательной активности и возбудимости с сохранением повышенной ректальной температуры и увеличением частоты дыхания. Гибель животных составляла 20 % (самки), 40 % (самцы) в первые сутки. После введения ПИР-03-72 в дозах от 350 до 500 мг/кг дозозависимо наблюдалось снижение частоты дыхания, температура оставалась повышенной. Гибель животных составляла 60 % (самки), 80 % (самцы) в первые сутки, в последующие сутки летального исхода не наблюдалось. После введения ПИР-03-72 в летальных дозах (от 550 мг/кг) через 5 – 10 минут фиксировались случаи «бокового положения», наблюдался тремор, тонические судороги. При этом температура тела постепенно снижалась, а частота дыхания увеличивалась в первый час, затем резко угнеталась. Гибели животных предшествовали адинамия, боковое положение, угнетение дыхания, снижение ректальной температуры. Летальный исход составлял 100 %. Результаты расчета величин ЛД₅₀ по методу Личфилда и Вилкоксона со-

ставили: 1) самцы — LD₅₀ 220,04 (116,86 – 414,30) мг/кг, соотношение LD₅₀/ED₅₀ составило 44,01; 2) самки — LD₅₀ 343,08 (245,05 – 480,32) мг/кг, соотношение LD₅₀/ED₅₀ составило 68,67.

Таким образом, полученные результаты оценки острой суточной токсичности соединения ПИР-03-72 позволяют отнести это соединение к группе умеренно токсичных веществ по классификации, предложенной И. В. Саноцким и И. П. Улановой.

Эффективность натрий-, кальций-, железо- полигалактуроната при постгеморрагической анемии

А. Б. Выштакалюк¹, С. Т. Минзанова¹, Л. Г. Миронова¹, В. Ф. Миронов¹, К. В. Холин¹, М. В. Хахина², С. Ф. Хабибрахманова², В. В. Зобов^{1,2}

¹ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Цель. Исследовать влияние натрий-, кальций-, железо- полигалактуроната на восстановление гематологических показателей при постгеморрагической анемии.

Методы. Проведены 2 эксперимента: 1 опыт на 24 лабораторных крысах массой 170 – 200 г, 2 опыт — на 12 крысах массой 230 – 340 г. У лабораторных животных моделировали постгеморрагическую анемию путем повторных кровопусканий из хвостовой вены. В 1 эксперименте кровопускание общим объемом 2,5 – 3 % от массы животных делали на 1 и 3 день опыта. Во 2 эксперименте кровопускание объемом 1 % от массы тела делали на 1 и 6 день опыта. В 1 опыте натрий-, кальций-, железо- полигалактуронат давали животным в виде болюсов в дозах 250 и 500 мг/кг. Во 2 опыте препарат вводили в питьевую воду в виде раствора в дозе 25 мг/кг. В обоих экспериментах исследовали динамику восстановления гематологических показателей.

Результаты. В 1 опыте на 11 день у животных во всех группах наблюдали изменения гематологических показателей, характерные для анемии: снижение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов и числа лейкоцитов. В группах, получавших натрий-, кальций-, железо- полигалактуронат, снижение гематологических показателей было менее выраженным по сравнению с контролем. В контроле на 11 день опыта по сравнению с исходными показателями концентрация гемоглобина была ниже на 13,6 %, число эритроцитов на 20,8 % и число лейкоцитов на 18 %, соответственно. В опытных группах, получавших 250 и 500 мг/кг натрий-, кальций-, железо- полигалактуроната, снижение концентрации гемоглобина было на 10,8 и 7,3 %, числа эритроцитов на 15,9 и 11,5 %, числа лейкоцитов на 17 и 12 %, соответственно. На 21 день в контрольной группе исследованные показатели оставались ниже исходного уровня на 8,7 – 9,9 %. В опытных же группах гематологические показатели к 21 дню восстанавливались и превышали исходный уровень на 1,8 – 4,4 %. Во 2 опыте в контрольной группе на 6 день снизился по сравнению с исходным уровнем концентрация гемоглобина на 8,8 % и число эритроцитов на 19,9 %, соответственно. В опытной группе на 6 день концентрация гемоглобина и число эритроцитов снизилось лишь на 2,7 и 2,8 %, соответственно. На 14 день в контроле число эритроцитов оставалось ниже нормы на 5,6 %. В опытной группе на 14 день уровень гемоглобина был выше исходных значений на 12,6 %, а число эритроцитов — на 3,3 %.

Выводы. Применение натрий-, кальций-, железо- полигалактуроната в дозах 25, 250 и 500 мг/кг приводит к восстановлению гематологических показателей у лабораторных животных при кровопотере, а также предотвращает развитие анемии.

Оценка отдаленных результатов повторного курса лечения димефосфоном больных хронической ревматической болезнью сердца

Газизов Р. М.

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань

Цель. Изучение динамики показателей состояния иммунитета у больных хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС)

после повторного курса лечения отечественным лекарственным препаратом с иммуномодулирующим действием димефосфоном.

Методы. 28 больным ХРБС в возрасте от 24 до 65 лет через 3 мес после окончания комплексного противоревматического лечения с применением димефосфона проведен повторный 3-недельный курс лечения димефосфоном. После окончания повторного курса лечения и через 3 мес определялись количество CD_3^+ -Т-лимфоцитов, их субпопуляций CD_4^+ - и CD_8^+ -Т-лимфоцитов методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител; функциональная активность лимфоцитов в тесте РБТЛ на ФГА и в тесте Кон А индуцированной супрессии; уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G.

Результаты. Практически по всем изучаемым параметрам, за исключением IgM, после повторного курса лечения димефосфоном наблюдалось недостоверное превышение результатов иммуностимуляции после I курса. Через 3 мес после повторного курса лечения димефосфоном количество CD_3^+ - и CD_4^+ -лимфоцитов, значение иммунорегуляторного индекса были недостоверно выше, а количество CD_8^+ -Т-лимфоцитов ниже данных через 3 мес после I курса лечения. Индекс супрессии и индекс стимуляции через 3 мес после повторного курса были незначительно выше показателей через 3 мес после I курса лечения. Уровень иммуноглобулинов через 3 мес после повторного лечения димефосфоном был недостоверно ниже показателей через 3 мес после I курса лечения.

Выводы. Влияние димефосфона на состояние иммунитета у больных хронической ревматической болезнью сердца и остаточный иммунокорректирующий эффект через 3 мес после повторного курса лечения были аналогичными эффекту комплексной терапии с включением димефосфона. Для получения поддерживающего эффекта иммуностимуляции при хронической ревматической болезни сердца рекомендуется проведение повторных курсов лечения димефосфоном один раз в три месяца.

Динамика липидного спектра у больных ишемической болезнью сердца при применении аторвастатина

Р. М. Газизов, Е. А. Ацель

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань

Цель. Исследование динамики липидного спектра под влиянием комплексной терапии с включением аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца.

Методы. 32 больных ишемической болезнью сердца в возрасте от 56 до 77 лет (в возрасте 65 лет и старше — 13 человек); мужчин — 21, женщин — 11. Стенокардия напряжения II функционального класса выявлена у 19 больных, III класса — у 13 больных. У 12 больных имелся постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия — у 18 больных. Больные получали комплексное лечение (ингибиторы АПФ, в-адреноблокаторы, коронарные вазодилататоры, антиагреганты). Дополнительно назначали Аторвастатин (Аторис «KRKA») в дозе 10 мг в течение 4 недель. У пациентов с уровнем ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л после 4 недельного лечения доза препарата была увеличена до 20 мг, и лечение продолжалось еще в течение 4 недель. У всех больных проводилось динамическое исследование (один раз в месяц) показателей липидного спектра: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ).

Результаты. До начала лечения средние показатели липидограммы составили: ОХС — $6,24 \pm 0,84$ ммоль/л; ХС ЛНП — $4,18 \pm 0,62$ ммоль/л; ХС ЛВП — $1,04 \pm 0,12$ ммоль/л; ТГ — $1,72 \pm 0,18$ ммоль/л. Через 4 и 8 недель лечения аторвастатином отмечалось достоверное снижение уровня ХС ЛНП (соответственно до $2,96 \pm 0,46$ и $2,83 \pm 0,36$ ммоль/л). Целевого уровня ХС ЛНП достигли 34,6 % больных. В конце исследования содержание ОХС снизилось при назначении аторвастатина на 21,2 %, содержание ХС ЛНП снизилось на 32,3 %, содержание ТГ снизилось на 9,4 %, содержание ХС ЛВП повысилось на 5,9 %.

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать аторвастатин (Аторис «KRKA») как эффективный препарат для коррекции нарушений липидного обмена при ишемической болезни сердца.

Сравнительная активность композиций новых производных имидазобензимидазола, дикаина, лидокаина и маркаина с вискоэластиком Визитон-ПЭГ при эпibuльбарной анестезии глаза

П. А. Галенко-Ярошевский¹, С. Н. Сахнов², А. В. Киселёв², А. П. Галенко-Ярошевский¹, В. А. Анисимова³

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

²Краснодарский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. С. Н. Федорова», Краснодар;

³Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону

Цель. Выявить наиболее активное сочетание новых производных имидазобензимидазола (ПИБИ), дикаина (Д), лидокаина (Л) и маркаина (М) с вискоэластиком Визитон-ПЭГ (В-ПЭГ) для возможного применения при эпibuльбарной анестезии (ЭБА) глаза.

Методы. Опыты проводили на кроликах по Ю. Д. Игнатову и соавт. (2005). Влияние на трансмембранные ионные токи (ТИТ) изучали на нейронах брюхоногого моллюска. Острую токсичность (LD_{50}) определяли в экспериментах на мышах при подкожном введении. Рассчитывали LD_{50} , средние эффективные концентрации (EC_{50}) и широту терапевтического действия (ШТД).

Результаты. Среди ПИБИ (12) наиболее активным оказалось РУ-1117. РУ-1117, Д и Л с В-ПЭГ по EC_{50} в 3,3, 3,3 и 1,9 раза соответственно превосходят РУ-1117, Д и Л, взятые отдельно. М + В-ПЭГ проявляли выраженное местноанестезирующее (МА) действие, что позволило рассчитать EC_{50} , которая составила 0,15 %, однако МА эффект М на физиологическом растворе (ФР), не достигал 50 % уровня, что не позволило рассчитать показатель относительной активности. Тем не менее, из полученных данных следует, что М + В-ПЭГ по МА действию значительно превосходит «свободный» М. По продолжительности полной и общей анестезии МА РУ-1117, Д, Л и М с В-ПЭГ в 2,8–3,8 и 1,7–2,4, 1,8–6,1 и 1,5–2,8, 1,6–2,9 и 1,6–2,8, 2,7–3,8 и 1,7–1,9 раза соответственно более значимы, чем РУ-1117, Д, Л и М, взятые отдельно в аналогичных разведениях. Наиболее приемлемой МА концентрацией РУ-1117 + В-ПЭГ является 0,05 %, тогда как Д, Л и М, в аналогичных условиях — 0,1, 5,0 и 0,2 % соответственно. Сопоставление по EC_{50} РУ-1117, Д, Л и М, взятых отдельно и в с В-ПЭГ, свидетельствует о том, что РУ-1117 + ФР и В-ПЭГ в 2,9 и 2,9, 145,5 и 254,7 раза превосходит по активности соответствующие сочетания Д и Л, а также М (в 12,2 раза) на В-ПЭГ. РУ-1117, Д, Л и М в оптимальных МА концентрациях (0,05, 0,1, 5 и 0,2 % соответственно) с В-ПЭГ в 1,4, 1,3, 1,1 и 1,2 раза менее токсичны, чем эти МА вещества на ФР. По ШТД РУ-1117, Д и Л в комбинации с В-ПЭГ имеют в 4,7, 4,2 и 2,1 раза большую ШТД, чем эти вещества на ФР. РУ-1117 + ФР и, особенно, РУ-1117 + В-ПЭГ имеют в 2,4 и 2,7, 19,8 и 43,7 раза соответственно большую ШТД, чем Д и Л на соответствующих растворителях; РУ-1117 + В-ПЭГ по сравнению с М + В-ПЭГ в 8,8 раза более значима. Механизм МА действия РУ-1117 связан с блокадой ТИТ.

Выводы. При сочетании РУ-1117 с В-ПЭГ увеличиваются его МА и ШТД; по этим показателям РУ-1117 значительно превосходит Д, Л и М с В-ПЭГ. Механизм МА действия РУ-1117 связан с блокадой ТИТ.

Коррекция иммунологического и биохимического статуса спортсменов высокого класса с использованием недопинговых пептидных лекарственных средств

В. П. Ганопольский, О. В. Извозчикова

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Цель исследования — определить эффективность применения нейропептида кортексина для недопинговой коррекции иммуноло-

гического и биохимического статуса спортсменов высокого класса в натуральных исследованиях.

Исследования проводились с участием 14 спортсменов мужчин — биатлонистов высокого класса (сборная Санкт-Петербурга) в ходе тренировочно — соревновательного процесса. Проводилась регистрация прямых показателей результативности, биохимическое и иммунологическое исследование до и после курсового введения кортексина и плацебо. Приготовление препарата для интраназального введения осуществлялось растворением непосредственно перед применением 10 мг лиофилизированного порошка для инъекций, в 4 мл дистиллированной воды или физиологического раствора. В течение 10 дней контрольной группе интраназально закапывался физиологический раствор; основной группе вводился в течение 10 дней нейропептидный препарат кортексин в дозе 0,5 – 2 мг. Тренировочно-соревновательный процесс в обеих группах на протяжении всего исследования осуществлялся по общему плану.

В ходе проведенного исследования установлено, что применение кортексина приводит к повышению устойчивости организма биатлонистов к профессиональным нагрузкам — динамика показателей биохимических процессов в экспериментальной группе имеет выраженную положительную (адаптирующую) динамику по сравнению с контрольной группой. Также при исследовании выявлено, что у лиц экспериментальной группы концентрация лактатдегидрогеназы в крови достоверно и значимо снизилась, что свидетельствует о развитии адаптации организма атлетов к физическим нагрузкам. Введение кортексина спортсменам в ходе тренировочно-соревновательного процесса приводило к достоверному снижению уровня малонового диальдегида и увеличению содержания восстановленного глутатиона, что свидетельствует об угнетении процессов перекисного окисления липидов и активации антиоксидантной системы организма в результате действия данного препарата. Было показано, что введение кортексина позволило нормализовать активность кислород-независимых систем бактерицидности фагоцитов у биатлонистов, определяемых по лизосомально-катионному тесту. Исследование проведено с соблюдением всех требований биомедицинской этики.

В ходе проведенного исследования установлено, что применение кортексина по разработанной схеме позитивно отражается на работоспособности, результативности и функциональном состоянии спортсменов высокого класса.

Анализ действия церебропротекторных лекарственных препаратов на модели глобальной ишемии головного мозга у крыс

Е. В. Ганцгорн, Ю. С. Макляков, Д. П. Хлопонин

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель. Изучить влияние церебропротекторных лекарственных препаратов (ЛП) на показатели электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови при моделировании глобальной ишемии головного мозга (ГИГМ) у крыс.

Методы. ГИГМ у 56 белых беспородных крыс-самцов весом 200 – 250 г моделировали путем перевязки сонных артерий. За 14 дней до операции животные были разделены на 7 групп (гр.) по 8 крыс в каждой: 2 гр. контроля (гр. ЛО — ложнооперированных и гр. ИШ, подвергавшихся ГИГМ), получавших физ. раствор в дозе 0,2 мл/сут внутримышечно; и 5 опытных гр., которым производилась ГИГМ и вводились изучаемые ЛП: винпоцетин (В) в дозе 5 мг/кг/сут внутривенно (гр. В); мелаксен (М) — 0,25 мг/кг/сут *per os* (гр. М); пирацетам (П) — 300 мг/кг/сут внутримышечно (гр. П); В с М (гр. В + М) и П с М (гр. П + М) в дозах, аналогичных вышеуказанным. За 5 дней до ГИГМ в соматосенсорную кору и гиппокамп крысам вживлялись электроды. ЭЭГ регистрировалась на ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» до и через 24 ч после ГИГМ. Также через 24 ч фиксировали количество выживших крыс и производили забор крови для определения показателей ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и шиффовых оснований (ШО).

Результаты. Анализ выживаемости показал, что в гр. ЛО 24-часовую окклюзию переживали 100 % крыс; в гр. ИШ летальность составила 65,2 %. Из опытных гр. минимальная летальность

(33,3 %) наблюдалась в гр. В + М. До ГИГМ в гр. П + М и В + М отмечалось влияние применяемых ЛП на ЭЭГ: мощность α - и β -ритмов превышала таковую в гр. ЛО и ИШ; увеличивался θ -ритм в гиппокампе. Через 24 ч после ГИГМ в гр. ИШ наблюдались выраженные ЭЭГ-признаки гипоксии: значительно снижались β -ритм в коре и θ -ритм в гиппокампе, во всех отведениях доминировал Δ -ритм. Минимальными изменениями ЭЭГ были в гр. В + М. У крыс ИШ было выявлено повышенное по сравнению с ЛО содержание МДА (9,14 и 7,07 нмоль/мл, соответственно) и ШО (2,20 и 1,38 ед. фл./мл, соответственно), свидетельствующее о накоплении высокотоксичных продуктов ПОЛ. Существенное ограничение ПОЛ наблюдалось только в гр. В + М, где уровень МДА и ШО снизился по сравнению с гр. ИШ на 23 и 35,5 %, соответственно. Очевидно, сочетание М с В усиливало антиоксидантный эффект последнего и способствовало снижению окислительного стресса.

Выводы. Таким образом, комбинация В + М продемонстрировала высокий церебропротекторный эффект, в связи с чем, на наш взгляд, целесообразным является использование М для фармакотерапии и профилактики ишемических заболеваний головного мозга.

Новые подходы к поиску противомигренозных препаратов

Т. С. Ганьшина

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Исследование посвящено разработке лекарственных комбинаций способных как устранять констрикторные реакции сосудов мозга серотонинергической природы, так и оказывать противоишемическое действие, так как мигрень сопровождается очагами ишемии головного мозга, увеличением содержания глутамата и является фактором риска развития инсульта.

Методы. Использованы методы регистрации локального мозгового кровотока в теменной области коры головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра и кровотока в системе сонных артерий с помощью ультразвукового флоуметра фирмы Transonic System Inc. (США). Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы ВЮ-РАК (США), соединенным с персональным компьютером.

Результаты проведенного исследования позволили установить, что разработанный в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова противомигренозный препарат тропоксин не обладает сосудорасширяющей активностью в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга, тогда как мексидол и гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина, а также их комбинации с тропоксином увеличивают мозговой кровоток. Показано также, что агонист 5-HT_{2B/2C}-рецепторов — мета-хлорфенилпиперазин (СРР, 0,1 мг/кг, в/в), как и серотонин при повторном введении вызывает снижение кровотока в сонной артерии крыс (30 %) и артериального давления (50 %) и может быть использован для моделирования спазмов сосудов мозга. Тропоксин ослабляет реакции сосудов мозга на СРР (контроль — 25 %, опыт — 11 %, $p \leq 0,05$), не оказывая значимого влияния на реакции артериального давления, но понижая фоновые значения мозгового кровотока. При совместном введении тропоксина и мексидола наблюдается ослабление реакции сосудов мозга на СРР и повышение фонового мозгового кровотока в сонной артерии (23,7 %). При использовании комбинации тропоксина с гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина было установлено, что в этом случае наблюдается ослабление реакции сосудов мозга на введение СРР и в большей степени увеличение фонового мозгового кровотока (38 %).

Выводы. 1. Тропоксин не обладает противоишемическим действием, а мексидол и гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина, а также их комбинации с тропоксином вызывают увеличение мозгового кровотока у крыс с ишемией мозга. 2. Комбинации тропоксина с мексидолом или с гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина проявляют как антисеротониновые эффекты тропоксина, так и противоишемические свойства производных 3-гидроксипиридина.

Токсичность и противовоспалительная активность пиридинойлигидразонового производного димефосфона в сравнении с димефосфоном и изониазидом

Р. С. Гараев¹, Б. И. Бузыкин², Л. Р. Кашапов¹, В. Н. Набиуллин², Л. Р. Ульянина¹, Д. А. Ильин¹

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань

В институте органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН (Б. И. Бузыкин с соавт.) синтезированы пиридинойлигидразоновые производные димефосфона, одним из них является изоникотиноилгидразон димефосфона (лабораторный шифр ВК-500), который в условиях *in vitro* проявил противотуберкулезную активность. Дальнейшее изучение этого соединения с целью выяснения возможности создания лекарственного препарата на его основе является актуальным. Вероятно, метаболизм ВК-500 в организме будет происходить с образованием свободного димефосфона и изониазида. Поэтому изучение взаимоотношения этих двух компонентов представляет особый интерес. Цель — изучить клинику отравления, токсичность и противовоспалительную активность соединения ВК-500 в сравнении с димефосфоном и изониазидом.

Токсичность указанных препаратов определяли по методу Беренса при в/бр введении на мышах и на крысах (ВК-500). Противовоспалительную активность ВК-500 оценивали при в/бр введении в дозе 800 мг/кг (1/2 максимально переносимой дозы — МПД) на модели каррагенинового отека лапы у крыс [С. Winter et al., 1962]. Статистическую обработку проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Установлено, что LD₅₀ ВК-500 для мышей и крыс составляет соответственно 2005 ± 59,6 и 2064 ± 64 мг/кг, димефосфона — 2500 ± 68 мг/кг, а изониазида — 151 ± 6,3 мг/кг. По этому параметру токсичность ВК-500 в 13,3 раза ниже, чем у изониазида. Димефосфон при введении мышам в/бр в дозе 1000 мг/кг вызывает угнетение, а в дозе 2000 мг/кг (МПД) — состояние «бокового положения». Изониазид — стимулятор ЦНС, его действие сопровождается бурными клонико-тоническими судорогами, являющимися причиной гибели животных. Введение димефосфона в дозе 1000 мг/кг в/бр мышам за 30 мин до инъекции изониазида п/к предупреждает развитие судорог и гибель части животных. Токсичность изониазида на фоне действия димефосфона составила по LD₅₀ 235,5 ± 8,4 мг/кг, что по сравнению с контролем в 1,56 раза ниже. При изучении противовоспалительной активности препарата ВК-500 установлено, что он предупреждает развитие отека лапы у крыс на 66,3 % (*p* < 0,02). В 1/2 МПД ни димефосфон, ни изониазид в отдельности противовоспалительной активностью не обладали.

Таким образом, пиридинойлигидразоное производное димефосфона (ВК-500) является малотоксичным соединением, сочетающим противотуберкулезную активность с противовоспалительным эффектом.

Изучение фармакологической активности Pro-Тур-содержащих тетрапептидов

Т. Л. Гарибова, А. Л. Кузнецова, Т. А. Воронина
ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Провести первичный фармакологический скрининг Pro-Тур-содержащих тетрапептидов и изучить нейропротективные свойства соединений на модели геморрагического инсульта.

Методы. В исследовании были использованы Pro-Тур-содержащие тетрапептиды, синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН под руководством академика Н. Ф. Мясоедова. Применялись тесты апоморфиновой вертикализации, киперкинеза, вызванного 5-окситриптафаном (5-ОТ), кетаминовой гиперактивности. Для исследования нейропротективного действия использовали модель геморрагического инсульта, вызванного интра-

церебральной посттравматической гематомой (ИПГ) в области внутренней капсулы.

Результаты. Среди новых Pro-Тур-содержащих тетрапептидов выявлены вещества Met-Pro-Тур-Тр-ОМе и Тр-Pro-Тур-Phe, обладающие нейролептической активностью в тестах апоморфиновой вертикализации, гиперкинезии, вызванной предшественником серотонина 5-окситриптофаном и кетаминовой гиперактивности. У соединений Met-Pro-Тур-Тр-ОМе и Тр-Pro-Тур-Phe выявлены нейропротективные свойства на модели геморрагического инсульта. Показано, что у крыс с ИПГ соединения ослабляли нарушения неврологического статуса, уменьшали гибель, оптимизировали поведение животных в открытом поле, улучшали память. Антиамнестические эффекты новых Pro-Тур-содержащих тетрапептидов выявлены на модели амнезии условной реакции пассивного избегания, вызванной максимальным электрошоком или кетамином.

Выводы. Новые Pro-Тур-содержащие тетрапептиды Pro-Тур-Тр-ОМе и Тр-Pro-Тур-Phe обладают нейролептической и нейропротективной активностью и антиамнестическими свойствами. По спектру фармакологической активности соединения сопоставимы с оланзапином и дилептом и существенно отличаются от типичных нейролептиков.

Исследование фармакокинетических параметров носителей на основе различных марок Carborol®

В. Р. Гарипова, А. В. Буховец, Т. В. Кабанова,
А. Р. Салахова, И. И. Семина, Р. И. Мустафин
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Цель работы — сравнительная оценка фармакокинетических параметров модельного вещества диклофенака натрия (ДН) в составе новых носителей лекарственной субстанции (ЛВ) на основе интерполиэлектролитных комплексов (ИПЭК) с использованием различных марок Carborol® (940, 971, 974), Remulen® и Eudragit® EPO.

Оценку фармакокинетических параметров образцов проводили на 12 кроликах-самцах породы Шиншилла со средним весом 3,76 кг, которым после ночного 12-часового голодания натошак давали таблетки (50 мг ИПЭК и 100 мг ДН), после чего через 1; 2; 4; 8; 12 и 24 ч с момента введения из краевой ушной вены отбирали пробы крови. Путем центрифугирования получали сыворотку, готовили щелочной реэкстракт, который использовали для определения концентрации ДН методом ВЭЖХ. Измерения проводили на хроматографе «Perkin Elmer 200 series» с УФ-детектором. Основные фармакокинетические показатели рассчитывались в программе по прикладной фармакокинетике Thermo Kinetica® (Version 5.0, Build 5.00.11; Thermo Fisher Scientific, США).

Результаты экспериментов показали, что пик максимальной концентрации ДН в составе ИПЭК Carborol® 971/Eudragit® EPO приходится на 8-й час эксперимента и составляет 8 мкг/мл, а затем, к 12-му часу эксперимента, резко снижается почти в 2 раза. Высвобождение ДН из ИПЭК Carborol®940/Eudragit® EPO происходит относительно равномерно на протяжении всего времени эксперимента (от 2 до 4 мкг/мл), максимальная концентрация для этого образца также наблюдается на 8-м часу эксперимента. Высвобождение ДН из комплексов на основе Carborol® 974/Eudragit® EPO и Remulen®/Eudragit® EPO происходит примерно одинаково на протяжении практически всего времени эксперимента, и максимальная концентрация составляет лишь 2 мкг/мл. Следует отметить, что концентрация ДН в составе образца Remulen®/Eudragit® EPO к 24 часу эксперимента резко возрастает до 4 мкг/мл.

Таким образом, результаты экспериментов показали, что исследованные образцы ИПЭК обеспечивают доставку ДН в толстый отдел кишечника, но характеризуются отличающимися профилями высвобождения модельного ЛВ.

Влияние транексамовой кислоты и этинилэстрадиола-диеногеста на общую фибринолитическую активность тканей репродуктивной системы и периферическую венозную кровь

А. М. Герасимов, А. В. Садин, С. А. Абуңц

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

Цель. Изучить влияние транексамовой кислоты и этинилэстрадиола-диеногеста на общую фибринолитическую активность тканей репродуктивной системы и периферическую венозную кровь.

Методы. Опыт выполнен на 50 беспородных крысах массой тела 180–220 г, синхронизированных по эстральной циклу. Эксперимент проводился в 2 этапа: на каждом этапе животные были объединены в 2 группы: контроль и опытная. На 1 этапе крысам контрольной группы ежедневно внутримышечно вводился физиологический раствор, в группе исследования — раствор транексамовой кислоты в терапевтической дозе, рассчитанной по массе тела в течение 14 дней, причем основная группа была разделена на 2 подгруппы: а) ложнопериоперированные, с применением транексамовой кислоты в послеоперационном периоде, б) здоровые крысы с использованием препарата. На 2 этапе животные контрольной группы остались интактны, а в группе исследования крысы получали этинилэстрадиол-диеногест внутрь с помощью зонда. Для определения общей фибринолитической активности в перитонеальной жидкости (ПЖ), тканях генитального тракта (ТГТ) использовалась методика фибриновых пластинок.

Результаты. 1 этап — в группе контроля уровень ФА в ВК составил $286,4 \pm 37,9$ мм², в ТГТ — $246,4 \pm 28,4$ мм², в ПЖ — $257,5 \pm 25,4$ мм². В группе исследования получены следующие результаты: а) уровень ФА в ВК составил $113,7 \pm 7,9$ мм² ($p < 0,05$), в ТГТ — $118,8 \pm 4,3$ мм² ($p < 0,05$), в ПЖ — $117,2 \pm 5,29$ мм² ($p < 0,05$); б) уровень ФА в ВК составил $114,52 \pm 11,9$ мм² ($p < 0,05$), в ТГТ — $121,7 \pm 11$ мм² ($p < 0,05$), в ПЖ — $119,1 \pm 9,91$ мм² ($p < 0,05$). На 2 этапе были получены следующие результаты: в группе контроля значение ФА в ВК равен $95,8 \pm 13,5$ мм², в ТГТ — $89,8 \pm 9,9$ мм², в ПЖ — $131,1 \pm 22,9$ мм²; в группе исследования получены следующие результаты: в ВК уровень ФА равен $65,1 \pm 7,7$ мм² ($p < 0,05$), в ТГТ — $84,3 \pm 10,7$ мм², в ПЖ — $88,3 \pm 9,2$ мм² ($p < 0,05$).

Выводы. 1. Применение транексамовой кислоты и этинилэстрадиола-диеногеста достоверно снижает уровень ФА в соответствующих биологических средах. 2. Использование транексамовой кислоты в послеоперационном периоде препятствует образованию спаечного процесса в брюшной полости.

Показатели гемостаза после курсового введения препарата пиявит у больных диабетической ретинопатией

А. Р. Гилязова, Р. Х. Хафизьянова, А. Н. Самойлов

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Цель. Изучить показатели гемостаза у больных диабетической ретинопатией с макулярным отеком при курсовом введении препарата пиявит.

Методы. Исследование проведено у 122 пациентов (244 глаз) с диабетической ретинопатией в непролиферативной стадии заболевания с макулярным отеком. Средний возраст пациентов составил $46,9 \pm 0,09$ лет. Все больные находились под наблюдением врача эндокринолога и получали постоянно глибенкламид (манинил) в дозе 1,75 мг два раза в сутки и нарушения углеводного обмена у них были скорректированы. Всем пациентам до и после двухнедельного курса приема пиявита в капсулах, проводилось исследование показателей системы гемостаза: время свертывания крови, протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген. Все исследования проводились на автоматического гемостазиометре Са-500 (Япония). Изменения показателей гемостаза коррелировали с данными остроты зрения и высотой макулярного отека, которые проводились ранее.

Результаты. В результате проведенного исследования было установлено, что в группе больных, получавших пиявит в сочета-

нии с базисной терапией по 1 капсуле два раза в день, достоверно уменьшились показатели ПТИ и фибриногена по сравнению как с исходным уровнем на 4,4 и 7,6 %; так с базисной терапией на 7,4 и 20,2 %. Время свертывания крови повысилось на 8,2 % в сравнении с исходным уровнем. При сочетанном применении пиявита и лазерного лечения наблюдалось снижение ПТИ и фибриногена по отношению к исходному уровню на 6,9 и 19,3 %; а по сравнению с базисной терапией на 13,8 и 24,1 % соответственно. Время свертывания крови было повышено на 11,4 % по сравнению с исходными данными. Лазеркоагуляция сетчатки при макулярном отеке у больных диабетической ретинопатией приводила к повышению ПТИ и фибриногена по отношению к исходному уровню на 6,5 и 13,9 %; в сравнении с базисной терапией на 4,3 и 4,9 %. Время свертывания уменьшалось на 9,4 % по сравнению с исходными данными.

Выводы. Пиявит при курсовом введении изменяет показатели гемостаза у больных диабетической ретинопатией, что проявляется уменьшением ПТИ, содержания фибриногена и повышением времени свертывания крови. Пиявит корректирует нарушения гемостаза у больных диабетической ретинопатией.

Исследование молекулярных механизмов действия диеногеста у женщин с эндометриозом на основе мультиомных технологий

М. Ю. Гиляновский¹, Ю. С. Макляков²

¹Центр обследования пациентов «Ситилаб-Дон», Ростов-на-Дону;

²ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель. Исследование молекулярных механизмов действия 19-нортестостероидного прогестагена диеногеста у женщин с аденомиозом.

Методы. В исследование включено 48 женщин в возрасте от 22 до 43 лет с аденомиозом II степени, принимавших диеногест в суточной дозе 2 мг в течение 12 недель. Контрольная группа — 15 здоровых женщин. На фоне лечения выполнялись: сбор жалоб и анамнеза, гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование, определение концентрации эстрадиола в крови методом ИФА (Advia Centaur, Bayer Diagnostics, Германия). Мультиомные технологии анализа молекулярного механизма действия диеногеста предполагали анализ сыворотки крови на основе лаборатории-на-чипе (Bioanalyzer 2100, Agilent Technologies, США). Биоинформационный анализ межмолекулярных взаимодействий выполнен с помощью интегрированной базы данных Bioinformatic Harvester (Германия). Статистическую обработку материала исследования проводили на основе Statistica 7.0.

Результаты. На фоне приема диеногеста отмечено снижение частоты и интенсивности тазовых циклических болей ($p < 0,05$), снижение продолжительности менструальных кровотечений ($p < 0,05$), уменьшение диспареунии ($p < 0,05$), достоверное снижение средних значений базальной концентрации эстрадиола в крови ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными значениями до приема диеногеста. Через 12 недель приема диеногеста выявлены изменения в системе геном – транскриптом – протеом: уменьшение генетической экспрессии гликоделина (45 женщин), рецептора к эпидермальному фактору роста-1 (42 женщины), фактора свертывания крови II (42 женщины), глутатион-пероксидазы 3 (27 женщин), кластерина (37 женщин), кальпаина 6 (40 женщин), митоген-активированной протеинкиназы 6 (32 женщины), виментина (47 женщин), появление экспрессии белка зоны беременности (38 женщин), супрессора андрогеновых рецепторов (22 женщины), каспазы 10 (48 женщин), снижение экспрессии ANRIL (антисмысловая некодирующая РНК в INK4 локусе; 27 женщин) и микроРНК 21 (35 женщин).

Выводы. Анализ динамики межмолекулярных взаимодействий позволил раскрыть механизм действия диеногеста при аденомиозе, включающий его влияние на молекулярные пути клеточной гибели, выживаемости, пролиферации, неопластического, иммунной функции, пострепликационные модификации синтеза на уровне экстрацеллюлярного матрикса. Эндометриоз может являться моделью в фармакологии для поиска перспективных молекул-мишеней с целью создания инновационных средств его лечения и

фармакологической коррекции связанных с ним бесплодия и невынашивания беременности.

Коррекция семаксом негативного влияния хронического неонатального введения флувоксамина на массу тела и поведение белых крыс

*Н. Ю. Глазова¹, М. А. Володина², С. А. Мерчиева²,
Н. Г. Левицкая¹, Л. А. Андреева¹, Н. Ф. Мясоедов¹*

¹ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва;

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

Флувоксамин (ФА) является селективным ингибитором обратного захвата серотонина. Препараты этой группы применяются для лечения депрессий и тревожных расстройств. Однако последствия неонатального введения ФА не исследованы. Целью работы явилось изучение отставленных эффектов хронического неонатального введения ФА детенышам белых крыс и оценка возможности их коррекции последующим введением препарата семакса (МЕНФРГР).

Опыты проводились на детенышах нелинейных белых крыс. Крысят каждого выводка делили на 3 группы — контроль, ФА, ФА-сем. С 1 по 14 дни жизни животным групп ФА и ФА-сем ежедневно внутривентрикулярно вводили водный раствор ФА в дозе 10 мг/кг, контрольные крысы получали инъекции растворителя в те же сроки. С 15 по 28 дни жизни крысам группы ФА-сем ежедневно интраназально вводили водный раствор семакса в дозе 0,05 мг/кг, остальные животные получали инъекции растворителя в те же сроки. Параметры поведения крыс оценивали в тестах Открытое поле (в возрасте 30 дней) и Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) (31 день); способность к обучению — в тесте выработки пищедобывательного рефлекса в сложном лабиринте (42 – 46 дней).

Исследования показали, что введение ФА вызывает достоверное снижение массы тела крысят в возрасте 42 – 63 дня. Введение семакса снимает этот эффект. В тесте Открытое поле у животных, получавших инъекции ФА, было зарегистрировано снижение пробега. Введение семакса возвращало этот показатель к уровню контроля. Исследование уровня тревожности в тесте ПКЛ показало, что у животных, получавших флувоксамин, было отмечено достоверное снижение времени, проведенного на свету, и числа выходов из закрытых рукавов. Введение семакса снимало эффект ФА на данные показатели. При обучении в сложном лабиринте у крысят группы ФА было зарегистрировано снижение числа выполненных реакций в 1 день обучения, увеличение латентного периода выхода из первого отсека и времени выполнения реакции на 1 и 2 дни обучения по сравнению с контролем. Введение семакса ослабляло, но не снимало полностью данные эффекты ФА.

Неонатальное введение ФА приводит к замедлению соматического роста крысят, повышению уровня тревожности, а также ухудшению способности к обучению с положительным подкреплением. Последующее введение семакса снимает либо ослабляет негативные эффекты флувоксамина. Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг. (ГК № П11057) и РФФИ (грант № 11-04-01329).

Влияние конъюгатов ГАМК с арахидоновой кислотой, ГАМК с простагландином E₂ и простагландина E₂ на мозговое кровообращение

А. В. Гнездилова, Н. М. Грецакая, В. В. Безуглов

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва;

ФГБУН «Институт биоорганической химии

им. Ю. А. Овчинникова и М. М. Шемякина» РАН, Москва

Исследование посвящено сравнительному изучению влияния конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой, конъюгата ГАМК с простагландином E₂ и простагландина E₂ на мозговое кровообращение в норме и в условиях экспериментальной патологии. Оно

обусловлено, с одной стороны, важной ролью и ГАМК и полиненасыщенных жирных кислот в регуляции церебральной гемодинамики и агрегации тромбоцитов, а с другой — наличием указанных соединений в организме млекопитающих.

Использована методика регистрации локального кровотока в теменной области коры головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра фирмы Transonic System Inc. (США). Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы ВЮРАК (США), соединенным с персональным компьютером.

Проведенные опыты позволили установить, что конъюгат ГАМК с арахидоновой кислотой увеличивает мозговой кровоток у крыс в условиях ишемического поражения мозга на 44 %, при этом не оказывает влияние на кровоснабжение интактного мозга. Нейролептин увеличивает кровоток в коре головного мозга также у крыс с инфарктом миокарда (23 %) и в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца (37 %). В результате исследования было выявлено, что конъюгат ГАМК с простагландином E₂ в большей степени увеличивает локальный кровоток в коре крыс в условиях глобальной переходящей ишемии мозга (110,6 %) по сравнению с конъюгатом ГАМК с арахидоновой кислотой (44 %, $p \leq 0,05$). Следует отметить, что простагландин E₂ увеличивает кровоток в коре мозга крыс как интактных (30,6 %), так и в условиях ишемии (46,6 %). Нейромедиаторный анализ с использованием антагониста ГАМК_A-рецепторов бикакуллина показал, что в цереброваскулярном эффекте конъюгатов ГАМК с арахидоновой кислотой и ГАМК с простагландином E₂ принимают участие ГАМК-ергические механизмы мозга. Цереброваскулярный эффект простагландина E₂ проявляется и в условиях блокады ГАМК-рецепторов бикакуллином, которое по-видимому, связано с воздействием на одноименные простагландиновые рецепторы расположенные в сосудах мозга.

Выводы. 1. Конъюгат ГАМК с арахидоновой кислотой и конъюгат ГАМК с простагландином E₂ усиливают кровоснабжение мозга крыс в условиях экспериментальной патологии, в отличие от интактных животных. 2. В цереброваскулярном эффекте конъюгатов принимают участие ГАМК-ергические механизмы. 3. Простагландин E₂ в одинаковой степени увеличивает мозговое кровообращение интактного и ишемизированного мозга, которое опосредуется через систему ГАМК.

Влияние органических соединений лития, магния, селена на показатели исследовательского поведения в условиях хронической гипоперфузии головного мозга

И. В. Гоголева

*ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития РФ, Иваново*

Цель. Изучить влияние органических соединений лития, магния, селена на показатели исследовательского поведения в тесте «открытое поле» в условиях хронической гипоперфузии головного мозга.

Методы. В эксперименте использовано 70 животных, разделенных на 4 группы: I группа — ($n = 16$) получавшие лития глюконат (0,028 мг Li/кг/день в течение 1 месяца); II группа — ($n = 16$) получавшие Магне-В6 (20 мг Mg/кг/день в течение 1 месяца); III группа — ($n = 16$) получавшие селенопиран (0,1 мг Se/кг/день в течение 1 месяца); IV группа — контрольная ($n = 22$). Оценивалось исследовательское поведение в тесте «открытое поле» на 0-й день эксперимента, на 30-й день — после месячного приема органических соединений лития, магния, селена. По истечении месяца у 10 животных в каждой группе воспроизводили модель хронической гипоперфузии головного мозга путем хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий (ХДО ОСА). На 7-й день после ХДО ОСА у выживших животных выполнялось нейropsychическое тестирование.

Результаты. Исходно исследовательское поведение крыс во всех группах различий не имело. Применение глюконата лития привело к повышению горизонтальной двигательной активности в тесте «открытое поле», увеличилось число заходов в перифери-

ческие ($p = 0,0001$) и центральные ($p = 0,007$) квадраты. Применение Магне-В6 привело к увеличению числа заходов в периферические квадраты, по сравнению с контролем ($p = 0,04$). Применение селенопирана не вызывало изменений горизонтальной двигательной активности. Показатели груминга и дефекации на фоне применения органических соединений лития, магния и селена остались неизменными. Воспроизведение ХДО ОСА вызвало уменьшение числа посещенных внешних квадратов в группе контроля ($p = 0,0044$). На фоне ХДО ОСА в основных группах значимых изменений исследуемых показателей в тесте «открытое поле» нами выявлено не было ($p > 0,05$). Показатели горизонтальной двигательной активности у животных, получавших глюконат лития и селенопиран, были выше таковых в контрольной группе ($p = 0,016$ и $p = 0,04$ соответственно).

Выводы. Органические соединения лития, магния, селена предотвращают снижение показателей исследовательского поведения в тесте «открытое поле» после воспроизведения хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий, что свидетельствует об уменьшении чувствительности головного мозга к хроническому ишемическому повреждению на фоне применения изучаемых элементов.

Влияние ингибитора фосфодиэстеразы и аналога циклического аденозинмонофосфата на возбудимость командных нейронов виноградной улитки при обучении

А. Н. Головченко¹, Т. Х. Боговид¹, Х. Л. Гайнутдинов²

¹Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

ЦАМФ является универсальным вторичным посредником в передаче сигналов с внешней стороны клеточной мембраны к эффекторным системам клетки, действие которых вызывает генерализованную реакцию клетки на воздействие внешнего биологически активного вещества. Под влиянием цАМФ усиливаются различные метаболические процессы в разных тканях, в том числе в ЦНС. Сигнальная система цАМФ также вовлечена в разные этапы образования памяти. Однако нет ясности в том, какие текущие функции нейрона поддерживает или обеспечивает аденилатциклазная система после выработки условного рефлекса.

Удачным объектом для исследований общих свойств нейронных структур в настоящее время считаются моллюски. В нашей лаборатории таким объектом является улитка *Helix lucorum*. Нами была проведена серия экспериментов по исследованию влияния хронической инъекции ингибитора фосфодиэстеразы 3-изобутил 1-метилксантина (ИВМХ, 3 мг/кг веса животных) на формирование условного оборонительного рефлекса. Для более детального анализа механизмов обучения были исследованы прямые эффекты ИВМХ ($2 \cdot 10^{-4}$ М/л) и мембранопроникающего аналога цАМФ 8-Вг-сАМФ (10^{-4} М/л) при аппликации в раствор, омывающий препарат нервной системы. В ходе эксперимента регистрировались мембранный (V_m) и пороговый потенциалы (V_t). Контролем служили результаты, полученные в этих же группах улиток в физиологическом растворе (ФР).

Хроническое введение ИВМХ достоверно ускоряет обучение в сравнении с контрольной группой животных, которым вводили ФР. Этот факт позволяет связать полученный нами результат с активацией аденилатциклазной системы. Электрофизиологические данные показывают, что ИВМХ деполяризует мембрану командных нейронов обученных улиток. У контрольных улиток различия были недостоверны. По сравнению с ИВМХ аппликация 8Вг-цАМФ приводит к снижению V_m как у интактной, так и обученной группы животных. При этом ни ИВМХ, ни 8Вг-цАМФ не изменяет V_t нейронов.

Использование в нашей работе ИВМХ, 8Вг-цАМФ, повышающих содержание цАМФ разными способами, показало, что изменение регистрируемых параметров идет по разным механизмам. Результаты показывают, что аденилатциклазная система,

видимо, участвует в изменении мембранного потенциала при обучении, но при этом сами механизмы остаются не известными.

Реальная клиническая практика терапии больных лекарственной аллергией

Н. Ю. Гончарова¹, Г. А. Батищева¹,

Н. В. Бородин¹, А. А. Фролова¹

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

Цель. Определить фармакоэпидемиологию и тактику лечения лекарственной аллергии (ЛА) в стационарах г. Воронежа.

Методы. Анализ 100 историй болезни пациентов, госпитализированных в стационары г. Воронежа в 2010–2011 гг. в связи с лекарственной аллергией — 47 пациентов с диагнозом острая крапивница, 26 больных — отек Квинке, 27 пациентов — сочетание острой крапивницы и отека Квинке. Средний возраст пациентов $48 \pm 6,3$ лет.

Результаты. В 55 % случаев аллергическая реакция (АР) возникла впервые, 37 % пациентов имели в анамнезе АР на препараты и 8 % обладали повышенной чувствительностью одновременно к аллергенам другого происхождения. Наиболее часто АР возникали на антибактериальные средства (29 %), среди которых лидирующие позиции занимали ингибиторы пенициллина — 44,8 %, цефалоспорины — 10,3 %, метронидазол — 10,4 %, фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) и сульфаниламиды (бисептол) — 6,9 %. На втором месте по частоте развития АР регистрировались НПВС (21 %): нимесулид (найз) — 28,6 %, ибупрофен — 19 %, комбинированные анальгетики, содержащие анальгин — 19 %, диклофенак — 14,3 %. Единичные случаи АР отмечены на противовирусные препараты — 4 % и витамины группы В — 3 %. У 4 пациентов АР была на антигистаминные средства (кестин, фенистил) и глюкокортикостероиды (ГКС). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы — 52 % случаев, патология желудочно-кишечного тракта (17 %), эндокринной системы (сахарный диабет) — 12 % и органов дыхания (бронхиальная астма) — 11 %. Срок госпитализации колебался от 3 до 10 дней, что было связано с тяжестью течения. Наиболее тяжело клиническое состояние зарегистрировано при введении противостолбнячной сыворотки и антирабической вакцины (6 человек) — возникновение кожной формы геморрагического васкулита. Фармакотерапия в 98 % случаев включала назначение ГКС в высоких курсовых дозах: дексаметазон 40–72 мг, преднизолон 350–900 мг. Назначение антигистаминных средств I поколения — у 28 % пациентов. В 68 % случаев больные получали натрия тиосульфат, сорбенты. Плазмаферез проводился у 9 % пациентов.

Выводы. Наиболее частой причиной ЛА (50 % случаев) являются антимикробные средства и НПВП, что требует особой осторожности при их назначении. Использование высоких курсовых доз ГКС требует оптимизации режима дозирования гормональных препаратов с определением четких критериев продолжительности курсовой терапии и отмены гормональных препаратов.

Оценка безопасности лекарственной терапии у детей

В. С. Горбатенко, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, О. В. Шаталова, Д. А. Камышова

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Оценить безопасность лекарственной терапии у детей в лечебно-профилактических учреждениях Волгоградской области.

Методы. Анализировались карты-извещения о подозреваемой неблагоприятной побочной реакции (НПР) лекарственных средств (ЛС), полученные Волгоградским региональным центром мониторинга безопасности лекарственных средств за 2011 г. Степень достоверности причинно-следственной связи «ЛС-НПР» оценивалась по алгоритму Наранжо.

Результаты. За два года центром получено 52 карты-извещения о возникновении НПР. Среди них побочные реакции на ЛС

были зарегистрированы у 21 девочки и 31 мальчика. У детей до 1 года выявлено 30 случаев НПР, у дошкольников 13 случаев и 9 у школьников. В большинстве случаев — 83 % НПР выявлялась в стационаре, у 8 (15 %) больных на амбулаторном лечении и 1 случай самолечения. Чаще всего НПР возникали при лечении препаратами из группы цефалоспоринов — 57 %, а именно цефазолин и цефотаксим — по 12 выявленных случаев, цефтриаксон — 5. Кроме того, причинами побочных эффектов стали аминогликозиды — 7 % и фторхинолоны — 6 %. Нами было выявлено два случая возникновения НПР при лечении кишечной инфекции налиндиксовой кислотой у детей до 1 года. В инструкции по применению данного препарата указано противопоказание — возраст до 18 лет. Практически во всех картах-извещениях были выявлены побочные реакции типа «В», а именно: аллергическая реакция по типу крапивницы — у 15 детей — 29 %, кожная сыпь — 27 случаев — 53 %, ларинготрахеальный отек — 3 случая — 6 %, 1 случай анафилактического шока и 1 случай токсикодермии. Только в трех картах регистрировались НПР типа «А»: развитие эпилептического статуса, постинфекционный абсцесс после прививки БЦЖ, коллапс на введение реамберина. Зарегистрированные случаи НПР с высокой степенью достоверности связаны с лекарственным средством. Она определялась как «вероятная» в 36 случаях (63 %), «возможная» — 21 (37 %).

Выводы. Проведенное исследование показало высокую частоту возникновения НПР при проведении антибиотикотерапии у детей, при этом иногда препараты назначались не в соответствии с инструкцией (off-label). Наиболее часто причиной развития нежелательных лекарственных реакций стали препараты из группы цефалоспоринов. Таким образом, назначение антибактериальных препаратов должно быть определено показаниями с учетом их безопасности и индивидуальных особенностей пациентов.

Изучение антисеротониновых эффектов тропоксина и комбинаций тропоксина с мексидолом или с гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина

А. А. Горбунов, Л. М. Косточка,
Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Целью исследования явилось изучение влияния тропоксина, а также комбинаций тропоксина с мексидолом и тропоксина с гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на снижение мозгового кровотока во внутренней сонной артерии, вызванное агонистом 5-HT₂-рецепторов — мета-хлорфенилпиперазином (СРР).

Методы. Использован метод регистрации кровотока в общей сонной артерии после перевязки наружной сонной артерии с помощью ультразвукового флоуметра фирмы Transonic System Inc. (США). Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы БЮРАК (США), соединенным с персональным компьютером

Результаты. Проведенные опыты показали, что СРР (0,1 мг/кг, в/в) сразу после введения вызывает снижение мозгового кровотока в сонной артерии в среднем на 30 %. Через 10 минут кровотока постепенно восстанавливается. При повторном введении СРР через каждые 20 мин констрикторная реакция сосудов мозга сохраняется на протяжении всего эксперимента. Уровень артериального давления под влиянием СРР снижается в среднем на 50 % и также сохраняется при повторном введении. Противомигренозный препарат тропоксин, разработанный в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, значительно ослабляет констрикторные реакции сосудов мозга, вызванные СРР. СРР снижает мозговой кровотока в среднем на 25 %, а на фоне действия тропоксина в среднем на 11,3 % ($p \leq 0,05$). Тропоксин не оказывает значимого влияния на реакцию артериального давления, вызванную СРР, и не влияет на фоновый мозговой кровотока, пониженный в течение эксперимента. СРР, введенный на фоне комбинации тропоксина с мексидолом, вызывает снижение кровотока в сонной артерии только на 5,5 % (контроль — 23,8 %, $p \leq 0,05$), а фоновый мозговой кровотока при этом увеличивается в среднем на 20 % ($p \leq 0,05$). СРР, введенный на фоне комбинации тропоксина с ге-

мисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина вызывает снижение мозгового кровотока в среднем на 8,4 % (контроль — 25,1 %, $p \leq 0,05$). Эта комбинация увеличивает фоновый мозговой кровотока во внутренней сонной артерии в среднем на 38 % и вызывает кратковременное снижение уровня артериального давления.

Выводы. 1. Реакцию сосудов мозга, вызванную СРР, можно использовать для поиска и изучения противомигренозных препаратов. 2. При использовании комбинаций тропоксина с мексидолом и тропоксина с гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в условиях серотонинового спазма сосудов мозга проявляются антисеротониновые свойства тропоксина и цереброваскулярные свойства как мексидола, так и гемисукцината.

Оригинальная версия теста распознавания новых объектов

П. И. Горелов

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Исходная версия метода распознавания новых объектов (Novel Object Recognition, NOR), была основана на визуальном различении предметов разной формы и окраски у крыс (A. Ennaceur et al., 1988). Исходя из представлений о важной роли ольфакторной мотивации в поведении грызунов, целью работы явилось изучение возможности распознавания запахов.

Эксперименты выполнены на беспородных белых мышках-самцах массой 25–30 г. Во время сеанса 1 животным предлагались для ознакомления два ватных шарика, смоченных несколькими каплями одинакового эфирного масла (объекты А₁ и А₂). Во время сеанса 2 один шарик смачивали тем же маслом, а второй — новым (объекты А₃ и Б₁). С помощью системы камер, подключенных к ПК, автоматически фиксировалось время, проведенное за изучением объектов. При этом осуществлялась регистрация поведения сразу несколькими животными. В качестве количественного критерия распознавания предложено вычислять коэффициент дискриминации (КД), вычисляемый по следующей формуле:

$$КД = \frac{t(Б_1) - t(А_3)}{t(Б_1) + t(А_3)},$$

где $t(Б_1)$ — суммарное время, проведенное у объекта Б₁; $t(А_3)$ — суммарное время, проведенное у объекта А₃.

Предложена следующая схема эксперимента: 1. Животное помещается в установку (клетка размером 27 × 43 × 16 см) на 5 мин. для предварительного ознакомления с ней. 2. Мышь отгораживаются и устанавливаются объекты А₁ и А₂. 3. Загородка поднимается и животному представляется 4 мин. для изучения объектов — сеанс 1. 4. Объекты удаляют, через 3 мин. животному предъявляются объекты А₃ и Б₁ (сеанс 2). Исследование когорты мышей контрольной группы (20 особей) показало, что значения КД 0,2–0,7 свидетельствует о способности мышей различать новый объект от старого. Исходя из представлений о ведущей роли холинергических систем в механизмах памяти, представляло интерес изучить на данной модели эффект блокатора М-холинорецепторов, скополамина. Показано, что он вызывает доза-зависимое снижение КД: в дозе 0,125 мг/кг до 0,16, а в дозе 0,2 мг/кг до –0,05.

Методика различения ольфакторных стимулов на мышах позволяет расширить мотивационный спектр, а применение одно-временной видеорегистрации всей группы повышает объективность полученных результатов и минимизирует влияние циркадных ритмов на активность животных. Хорошая воспроизводимость результатов дает возможность использовать метод для скрининга эффектов фармакологических агентов. Чувствительность этой формы декларативной памяти к действию холинорецепторного блокатора позволяет применить тест для выявления когнитивных эффектов препарата.

Анализ спонтанных сообщений о побочных реакциях лекарственных средств в ракурсе их потенциальных взаимодействий

О. Ю. Городничая¹, А. Б. Зименковский¹,
Е. В. Матвеева²

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов;

²ГП «Государственный экспертный центр МЗО Украины», Киев

Цель. Сравнить частоту возникновения серьезных побочных реакций (ПР) лекарственных средств (ЛС), а также назначения дополнительного медикаментозного лечения для их коррекции в двух исследуемых группах спонтанных сообщений о ПР ЛС, сформированных в зависимости от наличия потенциальных лекарственных взаимодействий (ЛВ).

Методы. Объекты исследования: спонтанные сообщения о ПР ЛС у беременных ($n = 127$) за 2011 г., полученные Государственным экспертным центром МЗО Украины; инструкции для медицинского применения ЛС. Верификацию ЛВ осуществляли по разработанной нами классификационной системе проблем, связанных с ЛС — drug-related problems (DRP) для анализа спонтанных сообщений о ПР ЛС. Учитывая особенности нашего исследования, в частности его ретроспективный дизайн, мы оценивали ЛВ только в ракурсе потенциальных. Методы исследования: системный, аналитический, сравнения. Статистическую обработку результатов проводили в программе «Statistica 8». Для определения различий между группами сравнения использовали точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Конфликт интересов отсутствовал.

Результаты. Из 127 сообщений о ПР ЛС одновременное назначение 2 и больше препаратов зафиксировано в 107 случаях. Наличие DRP в разрезе потенциальных ЛВ определено в 73 сообщениях. Таким образом, нами было сформировано 2 исследуемые группы: группа А — сообщения ($n = 73$), в которых потенциальные ЛВ идентифицированы и группа В — сообщения ($n = 34$), в которых потенциальные ЛВ не идентифицированы. Определено, что дополнительная фармакотерапия (ФТ) для коррекции ПР ЛС в группе А и В назначалась в 75,3 % и 41,2 % случаев соответственно ($p = 0,0006$). То есть, в случае возникновения ПР при использовании нескольких ЛС, между которыми возможны ЛВ, необходимость дополнительной ФТ возникает чаще по сравнению с теми комбинациями ЛС-ЛС, где потенциальные ЛВ отсутствуют. Серьезные ПР, которые привели к госпитализации или ее продлению, временной нетрудоспособности или угрозе жизни, зафиксированы в 16,4 % сообщений группы А. Доля таких ПР в группе В составляет 8,8 %. Следовательно, частота серьезных ПР преобладала в схемах ФТ с потенциальными ЛВ, но различие между группами А и В за количеством серьезных ПР статистически недостоверно ($p = 0,3787$).

Выводы. Таким образом, неблагоприятные ЛВ — это DRP, которая требует последующей ФТ для ее коррекции или устранения, что необходимо учитывать при выборе и назначении ЛС.

Влияние эритропоетина на поведенческие реакции и перекисное окисление белков на фоне хронического действия токсических веществ

Д. А. Горшков, Д. Ш. Дубина, А. Х. Ахминеева

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань

Цель. Изучить влияние эритропоетина- α (ЭПО) на поведенческие реакции крыс и перекисное окисление белков (ПОБ) при хроническом ингаляционном воздействии природным серосодержащим газом Астраханского газоконденсатного месторождения (АГКМ)

Методы. Исследование проводилось на белых крысах-самцах, массой $210 \pm 11,6$ г. Животные подвергались ингаляционному воздействию сероводородсодержащего газа в концентрации 3 мг/м^3 (ПДК) и 30 мг/м^3 по сероводороду в течение 4 ч на протяжении пяти дней в неделю в течение 60 сут. Было сформировано 5 групп животных: контрольная; две группы, подвергавшиеся ингаляционному воздействию сероводородсодержащего газа в соответст-

вующих концентрациях; две группы, подвергавшиеся ингаляционному воздействию газа в указанных концентрациях на фоне применения ЭПО в дозе 2000 МЕ/кг . Поведенческие реакции оценивали в тестах «Экстраполяционное избавление», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Условная реакция пассивного избегания», «Открытое поле». ПОБ определяли в крови и тканях мозга по методике Е. Е. Дубининой с соавт. (2006 г.).

Результаты. Хроническое токсическое воздействие продуктами АГКМ изменяет поведенческие реакции: угнетает когнитивные функции, повышает уровень тревожности, снижает исследовательскую способность коррелирующую с концентрацией газа. У животных, подвергшихся токсическому воздействию продуктами АГКМ, введение ЭПО улучшает когнитивные функции на 18 % в группах с концентрацией газа 3 мг/м^3 и на 7 % в группах с концентрацией газа 30 мг/м^3 ; улучшает формирование памятного следа на 27 % в группах с концентрацией газа 3 мг/м^3 и на 33 % в группах с концентрацией газа 30 мг/м^3 ; улучшает ориентировочно — исследовательскую деятельность на 15 % в группах с концентрацией газа 3 мг/м^3 и на 47 % в группах с концентрацией газа 30 мг/м^3 по сравнению с животными, не получавшими ЭПО. Серосодержащие продукты АГКМ (3 мг/м^3) активируют процессы ПОБ в плазме крови на 26 %, на 75 % в тканях головного мозга по сравнению с контролем. Продукты АГКМ (30 мг/м^3) вызывают повышение уровня ПОБ на 51 % в плазме крови и на 94 % в тканях мозга по сравнению с контролем. Введение ЭПО животным, подвергшимся токсическому воздействию газа в концентрации сероводорода 3 мг/м^3 уменьшает уровень ПОБ в плазме крови на 23 % и в тканях мозга на 21 %. В группе ингалирующих газ с концентрацией сероводорода 30 мг/м^3 уровень ПОБ в плазме крови уменьшается на 14 %, в тканях мозга на 17 %.

Выводы. Эритропоетин обладает протективным действием при хроническом воздействии токсических веществ.

Производные бензимидазола — новый класс к-агонистов

О. Ю. Гречко¹, Н. В. Елисеева¹, Д. М. Чикун¹,
А. И. Ращенко¹, В. А. Анисимова²

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград;

²Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону

Цель. Поиск новых соединений, обладающих к-агонистической активностью среди конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола, и изучение фармакологических свойств наиболее активных соединений.

Методы. Для поиска соединений использовался метод обратной активации тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности к-подтип опиоидных рецепторов, в условиях малоуглового светорассеяния (с использованием высокоселективных лигандов к-рецепторов). Исследование спектра специфической анальгетической активности соединений наиболее перспективных соединений проводилось на стандартных ноцицептивных моделях в тестах механической, термической, электрической соматической боли, химической висцеральной и воспалительной боли с изучением молекулярного механизма действия на моделях *in vitro*. Изучение сопутствующих побочных эффектов проводилось при оценке наркотического потенциала на моделях острой и хронической физической зависимости, развития толерантности к анальгетическому действию, дыхательной депрессии, аверсивных свойств и дисфории.

Результаты. Производные бензимидазола проявили к-агонистические свойства различной степени выраженности. Наиболее перспективными оказались C_2 -галофенилзамещенные производные. В данной группе было выявлено соединение под лабораторным шифром Соединение I, превосходящее по силе к-агонистического действия высокоселективный к-агонист U-50,488 в 4 раза. На специфичной для изучения к-рецепторных лигандов модели электроиндуцированных сокращений семействающего протока кролика, было обнаружено, что исследуемое соединение дозозависимо и норбинолторфимин обратимо подавляло сократительную активность препарата в диапазоне наномолярных концентраций. Соединение I проявляло выраженное дозозависимое

антиноцицептивное действие в дозах 0,001 – 1 мг/кг, сопоставимое с препаратом сравнения в большинстве тестов и превосходящее его на модели периферической воспалительной боли в 6,5 раз. По продолжительности действия и широте терапевтического индекса Соединение I превосходило буторфанол почти в 2 раза. В сравнении с морфином и буторфанолом вещество не обладает наркотическим потенциалом, не вызывает респираторной депрессии, седации и аверсивных свойств в дозах на порядок превышающих анальгетические.

Выводы. С₂-галогенфенилзамещенные производные бензимидазола обладают выраженной к-агонистической активностью.

Сравнительное изучение влияния диуретиков на элементный статус в эксперименте

Т. Р. Гришина

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Иваново

Цель. Сравнительное изучение влияния диуретиков на содержание макро- и микроэлементов в цельной крови и их почечную экскрецию.

Методы. Эксперимент проведен на 96 взрослых крысах, находящихся на стандартном рационе вивария. Крысам трех групп вводили один из исследуемых лекарственных препаратов: фуросемид (1 % раствор внутривенно в дозе 5 мг/кг через день), гидрохлортиазид (2 мг/кг ежедневно однократно внутрь через зонд) или индапамид (0,1 мг/кг ежедневно однократно внутрь через зонд в течение двух недель, 4 группа животных лекарственных средств не получала и являлась контрольной. Через две недели у всех животных определяли величину суточного диуреза и проводили забор крови путем внутрисердечного пунктирования. В полученных биосубстратах определяли концентрации Al, As, B, Ca, K, Na, Cl, Si, Cd, Co, Cr, Ni, Mn, Mo, Mg, Se, V, Zn, P методом масс-спектрометрии.

Результаты. Курсовое применение гидрохлортиазида вызвало увеличение суточного диуреза и снижение в цельной крови не только концентрации K и Na, но концентрации Cr и B по сравнению с аналогичными показателями в контроле и сопровождалось увеличением их почечной экскреции. Гидрохлортиазид также достоверно увеличивал почечную экскрецию Se, Cl и Cd. Дефицит Cr и B может иметь негативное значение для здоровья и раскрывает некоторые механизмы их нежелательных побочных эффектов, поскольку Cr³⁺ идентифицирован как фактор толерантности к глюкозе, а дефицит бора, развивающийся под воздействием гидрохлортиазида может потенцировать гипостроению. Фуросемид значительно снижает в крови содержание As, B, Ca, Co, Cr, K, Mg, Mn, Na, Pb. Это может быть причиной формирования уже известного дисмакроэлементоза (K, Na, Mg, Ca), так и дисмикроэлементоза по типу дефицита эссенциальных и условноэссенциальных As, B, Co, Cr, Mn, Pb. Индапамид уменьшает концентрацию в крови Al и увеличивает — Cd и Cl, усиливает почечные потери K и Se, создавая потенциальную опасность калий- и селендефицитных состояний.

Выводы. Применение диуретиков вызывает дисэлементозы, обусловленные изменениями их почечной экскреции: фуросемид снижает концентрацию в крови Na, K, Mg, Ca, B, Co, Cr, Mn; гидрохлортиазид — K, Cr, B, Cl; индапамид — Al и увеличивает — Cd и Cl, что требует проведения коррекции нарушений как макро-, так и микроэлементного статуса.

Особенности действия фитопрепарата фитонцидин *in vitro* при использовании метода первичных тканевых культур

Л. Е. Громова, В. П. Пащенко,
М. Я. Спивак, Е. Е. Чернышова

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Архангельск

Цель. Изучение влияния раствора фитонцидина на рост первичной клеточной культуры ткани почек мышей при культивировании *in vitro*.

Методы. Для изучения был взят стандартный препарат фитонцидина со сроком годности 6 мес и pH 6,6 – 7,0. Для оценки биологического действия препарата были использованы ткани почек белых беспородных мышей. Фрагменты ткани переносили на перфорированные миллиметровые фильтры (Millipore, pore size: 0,22 µm), и культивировали их по методике множественных тканевых культур. Влияние препарата фитонцидина изучали при его внесении на весь срок культивирования. Оценку влияния фитонцидина на культуру ткани почек проводили по числу выросших культур по отношению к исходному количеству культивируемых фрагментов ткани. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 7 и Microsoft Excel.

Результаты. В серии исследований было установлено, что выраженный диапазон влияния фитонцидина на культивируемые клетки ткани почек мышей находится при содержании его в питательной среде в количестве от 0,6 % — 5 – 8 %. При этом при концентрации 0,6 % наблюдается некоторое увеличение роста культур ткани почек, а при концентрации его в питательной среде в 5 % значительное, а при 8 % — полное подавление роста культур. Указанные выше исследования были проведены нами неоднократно с использованием фитонцидина различных сроков давности его хранения после изготовления. Результаты во всех случаях были получены идентичными. Это свидетельствует о том, что активность препарата в течение рекомендуемых сроков хранения изменяется незначительно. Таким образом, проведенные опыты показали, что фитонцидин обладает малой токсичностью. Диапазон выраженного влияния на клетки находится в широких пределах от 0,5 – 3 %. Возможно, при более низкой концентрации 0,55 % имеет место некоторая стимуляция роста культивируемой ткани. В течение рекомендуемого срока хранения его активность изменяется незначительно. Тканевые культуры могут использоваться для количественного тестирования свойств этого препарата. Проведенные опыты подтверждают, что в низких разведениях данный препарат может использоваться и для нанесения на слизистые ткани на длительное время.

Выводы. 1. Фитопрепарат фитонцидин в опытах по культивированию в концентрациях от 5 до 8 % в питательной среде приводил от значительной задержки до полного подавления роста клеток ткани почек. 2. Тканевые культуры могут использоваться для количественного тестирования свойств фитонцидина.

Разработка методик анализа и стандартизация субстанции левофлоксацина

Л. Н. Грушевская, М. К. Седова, М. С. Сергеева,
Л. М. Гаева, М. Е. Дуденкова,
Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Разработка методик анализа и установление норм качества субстанции левофлоксацина, синтезированной по оригинальной технологии.

Методы. Исследования проведены на пяти серийных образцах субстанции левофлоксацина отечественного производства, полученных по оригинальной технологии по следующим показателям: описание, растворимость, подлинность с использованием методов УФ- и ИК-спектроскопии, удельное вращение (1 % раствор в метаноле), потеря в массе при высушивании, посторонние примеси и содержание R-офлоксацина с использованием метода обращенно-фазовой ВЭЖХ, сульфатная зола и тяжелые металлы, остаточные органические растворители с помощью метода ГЖХ, количественное определение с помощью метода неводного титрования и метода ВЭЖХ (с применением стандартного образца левофлоксацина USP RS). Срок годности субстанции определен методом «ускоренного старения» при 40 °C и в естественных условиях в течение 2 лет хранения.

Результаты. По внешнему виду все серийные образцы субстанции представляют собой порошок от почти белого до светло-желтого цвета. Субстанция легко растворима в ледяной уксусной кислоте, растворима или умеренно растворима в 0,1 М хлористоводородной кислоте, умеренно или мало растворима в воде, мало растворима в этиловом спирте 95 % и метаноле. УФ- и ИК-спектры подтверждали структуру препарата, полосы поглощения

спектров испытуемых образцов и стандартного образца левофлоксацина (USP RS) совпадали. Удельное вращение испытуемых образцов составляло от -95 до -103 мл/дмг. Потеря в массе при высушивании при 105°C составляла от 2,0 до 3,0 %. Содержание единичной примеси не превышало 0,2 %, суммарное содержание — 0,5 %. Содержание R-офлоксацина не превышало 0,2 %. По показателям «сульфатная зола» и «тяжелые металлы» все образцы соответствовали требованиям Государственной Фармакопеи РФ XII издания. Содержание этилового спирта в образцах субстанции, определенное методом ГЖХ, не превышало 0,5 %. Результаты количественного определения, полученные методом неводного титрования, лежали в пределах интервала от 98,5 до 101,5 % и методом ВЭЖХ — от 98,0 до 102,0 %. При определении срока годности субстанции показано, что качество образцов не изменялось как при хранении методом «Ускоренного старения», так и в естественных условиях.

Выводы. Разработаны методики анализа, установлены нормы качества и срок годности субстанции левофлоксацина, на основании которых оформлен проект фармакопейной статьи предприятия на субстанцию левофлоксацина, полученную по оригинальной технологии.

Первый системно активный дипептидный миметик фактора роста нервов

Т. А. Гудашева, Т. А. Антипова,
П. Ю. Поварнина, С. Б. Середенин

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Многочисленные литературные данные свидетельствуют об участии фактора роста нервов (NGF) в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Прямое использование NGF в терапии ограничено низкой биодоступностью при системном введении и побочными действиями из-за плейотропности этого белка. Поэтому актуальна разработка системно активных низкомолекулярных миметиков NGF, лишенных этих недостатков.

Молекулярное конструирование, пептидный синтез в растворе, клеточные модели, валидированные фармакологические модели на грызунах.

Нами был сконструирован и синтезирован N-ацилдипептидный миметик β -изгиба 4-й петли NGF. По своей последовательности он совпадает с центральным участком (Glu94-Lys95) β -изгиба, а N-ацил представляет собой биозостер Asp93. Поскольку NGF является гомодимером, были синтезированы димеры этого дипептида, и соединение с гексаметилендиамидным спейсером [ГК-2; $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{Glu}-\text{Lys}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$] было отобрано для подробного изучения. Нейропротективная активность ГК-2 (10^{-5} – 10^{-9} М) *in vitro* установлена на клеточных моделях в условиях окислительного стресса, глутаматной, МФТП и 6-оксидофаминовой нейротоксичности. Подобно NGF, ГК-2 усиливал фосфорилирование TrkA и синтез HSP32 и HSP70, но, в отличие от NGF, не обладал дифференцировочным эффектом. В опытах *in vivo* ГК-2 обнаружил противоишемную, антипаркинсоническую и антиишемическую активности. Эффекты проявлялись в интервале доз 0,01 – 5 мг/кг i.p. и 10 – 30 мг/кг p.o. ГК-2 (1 мг/кг i.p.) уменьшал на 60 % зону инфаркта на модели фотоиндуцированного инсульта коры головного мозга крыс и на 16 % — на модели инсульта, вызванного окклюзией среднелобной артерии, на модели геморрагического инсульта полностью предупреждал смертность крыс. На модели неполной глобальной ишемии, вызванной двусторонней перевязкой сонных артерий у крыс, хроническое введение ГК-2 (1 мг/кг i.p.) полностью предотвращало гибель животных и восстанавливало нарушенные когнитивные функции. На модели индуцированного нейротоксином МФТП паркинсонического синдрома ГК-2 достоверно уменьшал выраженность акинезии и ригидности, а при хроническом введении полностью снимал паркинсонический синдром, вызванный унилатеральным введением 6-оксидофамина в стриатум.

Таким образом, ГК-2 можно рассматривать в качестве первого NGF-подобного нейропротективного препарата, эффективного при системном введении. Работа выполнена при частичной поддержке грантом РФФИ № 12-04-01225-а.

Роль дисфункции сосудистого эндотелия в патогенезе остеопороза

О. С. Гудырев¹, А. В. Файтельсон², М. В. Покровский¹,
Т. Г. Покровская¹, М. В. Корокин¹, В. И. Кочкаров¹,
Д. С. Раджжумар Р.², А. Ш. Ванян², Р. А. Нарыков²,
И. А. Коробцова¹, П. П. Ремизов², М. С. Соболев²

¹ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород;

²ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

Цель. Изучение патогенеза остеопороза.

Методы. В эксперименте использовались 72 самки крыс линии Вистар (30 интактных и 42 экспериментальных) массой 250 ± 50 г. Остеопороз моделировался двусторонней овариэктомией, его развитие оценивали через 8 недель. Микроциркуляцию оценивали в проксимальном метафизе бедра с помощью оборудования Vioras systems: полиграфа MP100 с модулем LDF100C и датчиком TSD144. После измерения внутрикостного уровня микроциркуляции проводили пробы на эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭЗВД и ЭНВД). Для оценки развития дисфункции эндотелия рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) как отношение площади реакции ЭНВД к площади реакции ЭЗВД. Для подтверждения развития остеопороза проводили гистоморфометрическое исследование проксимальных метафизов бедренной и плечевой костей, тел поясничных позвонков. Статистический анализ осуществляли в программе Microsoft Excel, статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Зависимость между различными параметрами внутри одной группы оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты. Уровень микроциркуляции у интактных крыс составил $100,5 \pm 4,4$ ПЕ, у экспериментальных — $61,5 \pm 3,7$ ПЕ. В группе интактных животных получили КЭД = $1,3 \pm 0,2$, в группе экспериментальных животных КЭД = $2,4 \pm 0,2$. Генерализованные остеопоротические изменения в костях скелета были подтверждены у всех крыс экспериментальной группы: наблюдалось истончение трабекул, а также их микропереломы. Средняя ширина костных трабекул у крыс с экспериментальным остеопорозом в проксимальном метафизе бедра была меньше показателя интактных животных на 36,8 %, в проксимальном метафизе плеча — на 37,8 %, в телах поясничных позвонков — на 43,7 %. Изучая индивидуальные показатели микроциркуляции и средней ширины костных трабекул в бедренной кости рассчитали коэффициент корреляции Пирсона между данными показателями в обеих группах. В группе интактных животных $r = 0,7$, в группе крыс с остеопорозом $r = 0,6$.

Выводы. Через 8 недель после овариэктомии у крыс развивается эндотелиальная дисфункция. Как следствие, отмечается ухудшение кровотока в костной ткани, приводящее к дисбалансу процессов костного ремоделирования и развитию остеопороза. Подтверждением этого служит наличие прямой тесной зависимости между уровнем микроциркуляции и шириной костных трабекул в костной ткани проксимального метафиза бедра. Таким образом, нарушение функции эндотелия сосудов костной ткани играет значительную роль в развитии остеопоротических изменений.

Перспективы использования ингибиторов ФДЭ5 для коррекции развития ADMA-подобного гестоза в эксперименте

В. В. Гуреев

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

Цель. Экспериментальная проверка гипотезы о возможности коррекции ADMA-подобного гестоза у крыс с использованием ингибитора фосфодиэстеразы 5.

Методы. Опыты проводились на белых крысах самках (14 суток беременности) линии Wistar массой 250 – 300 г. ADMA-подобный агент — L-NAME вводился внутривентриально с 14 по 20 сутки беременности в дозе 25 мг/кг/сут. В опытной группе с 14 по 20 сутки беременности 1 раз в сутки вводили тадалафил в дозе

0,9 мг/кг внутрь. На 21-й день беременности под наркозом, проводились пробы: эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация, по результатам которых рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД). Параллельно с помощью комплекса «Вюраск» проводили ЛДФ-флуометрию микроциркуляции в плаценте.

Результаты. Введение ADMA-подобного агента — L-NAME беременным самкам, приводило к развитию гестоза, характеризующегося существенным повышением АД, снижением показателей микроциркуляции плаценты и развитием эндотелиальной дисфункции с увеличением КЭД в 3 раза. Введение тадалафила в дозе 0,9 мг/кг внутрь 1 раз в сутки с 14 по 20 день беременности оказывал положительный эффект при коррекции моделируемого гестоза. Так, уровень микроциркуляции в плаценте у интактных самок составил $425,90 \pm 39,55$ с гестозом — $210,00 \pm 21,08$, а на фоне профилактики тадалафилом — $398,7 \pm 24,84$ ПЕ ($p < 0,05$), АД было существенно ниже чем в контрольной серии ($p < 0,05$), однако не достигало целевых значений. Происходило уменьшение коэффициента эндотелиальной дисфункции, что говорит об улучшении NO синтезирующей функции эндотелия сосудов. Полученные изменения функциональных показателей подтверждались характерной картиной гистологических изменений в плаценте, почках.

Выводы. Использование ингибитора фосфодиэстеразы 5-тадалафила предотвращало развитие гестоза на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO. Механизм действия заключается в потенцировании действия NO, так как происходит накопление цГМФ, что снижает эффект дефицита оксида азота.

Поиск и изучение ингибиторов Na^+/H^+ -обменника среди производных азолов

Н. А. Гурова, В. А. Анисимова,
А. С. Питерсен, В. Ю. Федорчук

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния некоторых производных азолов на активность Na^+/H^+ -обменника.

Методы. Была использована методика изучения активности Na^+/H^+ -обменника на тромбоцитах кролика, описанная D. Roskopf et al. (1991) и K. Kusumoto (2002). В норме Na^+/H^+ -обменник инактивирован. Активация происходила при снижении внутриклеточного pH буферным раствором пропионата натрия. Изменения формы тромбоцитов регистрировали по изменению светопропускания с помощью лазерного агрегометра «БИОЛА-220 ЛА», Россия. Были изучены 5 производных азолов (соединения 64; 576; 264; 563; 606), синтезированных НИИ ФОХ ЮФУ (Ростов). В качестве препарата сравнения был использован известный неселективный ингибитор Na^+/H^+ -обменника — амилорид. Исследования проводились в диапазоне концентраций 10^{-9} – 10^{-6} М/л. Рассчитывали IC_{50} и терапевтический индекс. Величину IC_{50} исследуемых соединений определяли с помощью регрессионного анализа зависимости между lg концентрации и активностью обменника. Терапевтический индекс — в виде соотношения LD_{50} к ED_{50} .

Результаты. При добавлении раствора пропионата натрия происходит увеличение притока натрия, связанное с выделением цитозольного H^+ , посредством Na^+/H^+ -обменника, ведущее к отеку клетки в результате аккумуляции воды в цитоплазме. При этом наблюдается облегчение светопропускания. В условиях предварительного добавления к плазме богатой тромбоцитами исследуемых соединений с последующим добавлением натрия пропионатного буфера происходила блокада активности протонного насоса разной степени выраженности. При анализе расчетных показателей изучаемые соединения превосходили амилорид как по величине IC_{50} , так и по терапевтическому индексу. Терапевтический индекс составил для амилорида — 117, для производных азолов: 64 — 378; 576 — 889; 264 — 609; 563 — 457; 606 — 1683.

Выводы. Таким образом, новые производные азолов оказали ингибирующее действие на активность Na^+/H^+ -обменника. По терапевтическому индексу они превосходили препарат сравнения амилорид.

Сравнительное изучение влияния на центральную нервную систему соединений в ряду 8-замещенных 3-метил-1-этилксантинов, содержащих тиазановый цикл

Г. Г. Давлятова, Ю. В. Шабалина,
Л. А. Валеева, Ф. А. Халиуллин

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Цель. Поиск соединений, обладающих психотропной активностью, среди вновь синтезированных 8-замещенных 3-метил-1-этилксантинов, содержащих тиазановый цикл.

Методы. Эксперименты проводили на 140 беспородных мышах-самках массой 20 – 24 г. Изучаемые 17 производных тиазан-ксантина вводили внутривентрикулярно за 30 мин до эксперимента в дозе равной 1/10 от молекулярной массы в виде суспензий. Использовали следующие психофармакологические тесты: «открытое поле» (Р. А. Хаунина, И. П. Лапин, 1976; Т. А. Воронина, 1982); «приподнятый крестообразный лабиринт» (Р. У. Хабриев, 2005); «вертикальная экран-сетка» (А. В. Калужев, 2002; T. Nagatani et al., 1987) и «вращающийся стержень» (А. Л. Караев, Г. С. Козлова и др., 2004); «подвешивание мышей за хвост» (L. Steru et al., 1985) и «принудительное плавание по Порсолту» (R. D. Porsolt et al., 1977).

Результаты. В тесте «открытое поле» соединение ф-30 увеличивает двигательную активность «ДА», что указывает на возбуждающее действие. Ф-86, Ф-149 и Ф-164 уменьшают длительность груминга «ДГ», т.е. проявляют анксиогенное действие. Ф-115 и Ф-147 уменьшают ориентировочно-исследовательскую активность «ОИА», Ф-115 также «ДА». Ф-102 и Ф-106 уменьшают паттерн «Норка», Ф-34 — «Вертикальная стойка», Ф-144 увеличивает «ДГ», что свидетельствует о проявлении седативного эффекта. В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» Ф-86, Ф-102, Ф-106 и Ф-159 уменьшают время нахождения в светлых рукавах, при этом Ф-86 и Ф-102 увеличивают время пребывания в темных, что говорит о наличии аксиогенной активности. Соединения также снижают двигательную активность, так как Ф-86 и Ф-102 уменьшают количество заходов в открытые и закрытые рукава, Ф-115 и Ф-159 — количество стоек и заходов в закрытые рукава. Тесты «вращающийся стержень» и «вертикальная экран-сетка» показали, что изучаемые соединения не влияют на мышечный тонус и не обладают нейротоксичностью. В тесте «Принудительное плавание по Порсолту» Ф-102 и Ф-143 проявляют антидепрессивное действие.

Выводы. 1. Среди вновь синтезированных 8-замещенных 3-метил-1-этилксантинов, содержащих тиазановый цикл, выявлены соединения (Ф-30, Ф-34, Ф-86, Ф-102, Ф-106, Ф-115, Ф-147, Ф-159), влияющие на ЦНС. 2. Характер действия веществ неоднозначен. Некоторые соединения (Ф-34, Ф-102, Ф-106, Ф-115, Ф-147, Ф-149) оказывают седативное, другие (Ф-30, Ф-86) — возбуждающее, третьи (Ф-102, Ф-143) — антидепрессивное действие на ЦНС. 3. Наиболее перспективными для углубленного изучения являются вещества — Ф-30, Ф-102, Ф-115, Ф-143 и Ф-147.

Связь процессов свободнорадикального окисления с функциональным состоянием ГАМК-ергической системы

С. Г. Дагаев, Л. Г. Кубарская,
В. А. Кашуро, Е. Ю. Бонитенко,
Е. Г. Батоцыренова, В. Б. Долго-Сабуров
ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России,
Санкт-Петербург

Цель. Изучение влияния субтоксических доз ГАМК-позитивных препаратов на примере тиопентала натрия на ферментативное звено антиоксидантной защиты (АОЗ).

Методы. Исследование проводилось на белых крысах массой 180 – 200 г, с соблюдением правил гуманного обращения с экспериментальными животными. Крысам вводили тиопентал натрия в/б в дозе 85 мг/кг, забор материала производили через 3, 6, 12, 24 и 72 ч в группах по 6 животных. Изучали показатели, характеризую-

ющие повреждение ткани фронтальной коры головного мозга (КМ) и эритроцитов по механизму свободнорадикального окисления (СРО), — содержание диеновых и триеновых конъюгатов (ДК, ТК), свободных SH-группировок (SH), уровень активности каталазы (КА), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП).

Результаты. В КМ были зафиксированы однократные повышения содержания ДК (60 %) через 3 ч и ТК (60 %) через 6 ч после введения препарата, а также достоверное снижение SH (10 %) в период с 3 до 12 ч. Активность КА градуально увеличивалась, достигая максимума (30 %) к 12 ч. Активность СОД резко увеличивалась через 3 ч (70 %), а к 6 ч было отмечено снижение ее активности относительно контрольной группы на 40 %. Активность СОД восстанавливалась к 72 ч (+20 %). Также были отмечены разнонаправленные колебания уровня активности ГП в течении 24 ч с увеличением активности к 72 ч в 2,5 раза. В лизате эритроцитов было выявлено повышение содержания ДК (30 %) и ТК (40 %) с 12 до 24 ч, возврат к исходным величинам через 72 ч; показатель SH был мало информативен. Через 6 ч было отмечено однократное увеличение активности КА (10 %) и снижение активности СОД с 10 до 30 % в периоды 6–12–24 ч наблюдения. ГП эритроцитов демонстрировала рост активности к 12 ч (30 %) с последующим возвратом к исходному уровню через 72 ч.

Выводы. 1) Следствием возбуждения ГАМК-рецепторов была выраженная активация СРО в КМ, первые признаки нарушения структуры липидов были выявлены через 3 ч после введения препарата. 2) Изменение уровня активности ферментативного звена АОЗ ткани КМ демонстрировало сложный временной рисунок, в котором следует отметить активацию КА через 12 ч после введения препарата и ГП в более поздние сроки. 3) Следует отметить дефицит активности СОД в 3–6-часовой период после введения ГАМК-миметика, который может приводить к избыточному образованию радикала супероксиданиона и, вероятно, требует медикаментозной коррекции использования ГАМК-позитивных препаратов, в частности, при проведении наркоза.

О вкладе оксида азота (NO) в процессы свободнорадикального окисления при нейролептическом паркинсонизме

С. Г. Дагаев, Л. Г. Кубарская, В. А. Кашуро, Н. Е. Соловьева, В. Б. Долго-Сабуров

ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Цель. Изучение влияния понижения уровня генерации NO на процессы свободнорадикального окисления (СРО) и выраженность патологической симптоматики при нарушении дофаминергической медиации.

Методы. Исследование проводилось на белых крысах массой 180–200 г, с соблюдением правил гуманного обращения с экспериментальными животными. Изучали выраженность СРО в стриатуме, гиппокампе и фронтальной коре головного мозга по содержанию диеновых, триеновых конъюгатов (ДК, ТК) и малонового диальдегида (МДА) у 4 групп крыс: контрольная (1), введение ингибитора NO-синтазы L-NAME, в дозе, понижающей активность NO-синтазы в ЦНС на 80 % за 24 ч, — позитивный контроль (2), сформированные двигательные нарушения, вызванные введением ED₅₀ блокатора D₂-рецепторов галоперидола (3), сочетанное введение этих препаратов (4). Наличие паркинсоноподобной патологической симптоматики контролировали по наличию признаков каталепсии у каждого животного.

Результаты. Введение блокатора NO-синтазы не сопровождалось через 24 ч изменениями интенсивности процессов СРО, за исключением локального снижения МДА в стриатуме. Нарушение дофаминергической передачи, вызванное введением галоперидола, как было показано нами ранее, сопровождалось активацией процессов СРО: характерным для каждой структуры ЦНС увеличением содержания ДК, ТК и МДА и содержания ДК и ТК в эритроцитах. Нарушение дофаминергической передачи на фоне предварительного снижения продукции NO сопровождалось снижением

ем накопления продуктов СРО относительно группы (3) во всех структурах ЦНС, за исключением повышения уровня ДК в гиппокампе и содержания ДК и ТК эритроцитов. Нарушение двигательной активности выявлялось у половины животных группы (3), показатели СРО анализировали только у животных с наличием каталепсии, и у всех животных группы (4).

Выводы. 1) Снижение продукции NO на протяжении 24 ч не сказывается на показателях интенсивности процессов СРО. 2) Снижение генерации NO (блокада NO-синтазы) оказывает антиоксидантный эффект в ЦНС на фоне нарушения дофаминергической нейротрансмиссии и, в то же время, сопутствует развитию патологической симптоматики. 3) Полученные данные свидетельствуют о важной роли процессов СРО в генезе неврологических нарушений дофаминергической природы при экспериментальном паркинсонизме.

Участие АТФ — зависимых калиевых каналов в формировании противоишемических эффектов резвератрола и эритропозтина на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда

Л. М. Даниленко, М. В. Покровский, О. О. Новиков, Е. В. Бондаренко, К. А. Беляев, А. В. Хаванский

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

Цель. Изучить механизмы реализации противоишемических эффектов рекомбинантного эритропозтина и резвератрола через активацию систем синтеза оксида и АТФ — зависимые калиевые каналы по механизму ишемического прекодиционирования.

Методы. Влияние рекомбинантного эритропозтина (50 МЕ/кг) и резвератрола (2 мг/кг) на размер зоны некроза при инфаркте миокарда проводили на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда у кроликов. С целью подтверждения гипотезы о реализации противоишемических эффектов резвератрола и эритропозтина по типу ишемического прекодиционирования, за полчаса до введения исследуемых препаратов вводили L-NAME в дозе 25 мг/кг/сут — блокатор эндотелиальной NO синтазы (e-NOS), аминогуанидин в дозе 100 мг/кг — блокатор индуцибельной NO синтазы (iNOS), глибенкламид в дозе 0,4 мг/кг — блокатор АТФ зависимых калиевых каналов. Дистантное ишемическое прекодиционирование (ДИП) осуществляли путем наложения жгута на верхнюю треть бедра на 10 мин, с последующей 20-минутной реперфузией.

Результаты. Наложение лигатуры на нисходящую ветвь левой коронарной артерии в контрольной группе приводило к развитию некроза миокарда левого желудочка, размер составил $27,3 \pm 1,2$ %. Применение ДИП, фармакологического прекодиционирования путем в/в введения эритропозтина и внутривентриального резвератрола привело к достоверному уменьшению площади некротизированного миокарда и составило $9,4 \pm 0,5$ %, $13,2 \pm 0,3$ %, $15,2 \pm 0,8$ % соответственно. Блокада eNOS и iNOS на фоне моделирования инфаркта миокарда, применения эритропозтина и резвератрола, ДИП привела к нивелированию противоишемических эффектов. Величина зоны некроза в группе животных, получавших L-NAME и эритропозтин составила $23,5 \pm 1,2$ %, у резвератрола $24,1 \pm 1,3$ %, получавших L-NAME и ДИП, — $25,3 \pm 0,8$ %, аминогуанидин и эритропозтин — $28,6 \pm 2,9$ %, аминогуанидин и резвератрол $26,6 \pm 1,9$ %, аминогуанидин и ДИП — $22,8 \pm 2,0$ %. При блокаде АТФ-зависимых калиевых каналов, величина зоны некроза в группе животных, получавших глибенкламид и эритропозтин $21,2 \pm 1,1$ %, резвератрол $28,5 \pm 1,3$ %, получавших глибенкламид и ДИП — $24,2 \pm 1,5$ %.

Выводы. Предварительная блокада АТФ-зависимых калиевых, eNOS, iNOS, полностью нивелировала протекторное действие ДИП, рекомбинантного эритропозтина и резвератрола, что доказывает реализацию их противоишемических эффектов по механизму, схожему с механизмом реализации эффектов дистантного ишемического прекодиционирования.

Иммунотропные свойства водорастворимых растительных полисахаридов

М. Г. Данилец, Е. С. Трофимова, А. А. Лигачева,
А. Н. Иванова, Ю. П. Бельский, Н. В. Бельская
ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель. Оценить влияние водорастворимых растительных полисахаридов (ПС) аира болотного, девясила высокого, мать-и-мачехи обыкновенной, календулы лекарственной, клевера лугового, полыни горькой на функциональное состояние макрофагов и Th_1/Th_2 иммунный ответ.

Методы. ПС получали из фармакопейного сырья на кафедре химии СибГМУ по стандартной методике. Макрофаги (Мф) из суспензии перитонеальных клеток мышей линий BALB/c, C57BL/6 выделяли методом прилипания к пластику. Активность NO-синтазы оценивали по концентрации нитритов, аргиназы — мочевины (L. C. Green et al., 1982; M. Munder et al., 1998). Продукцию цитокинов определяли при помощи тест-систем. Иммунный ответ Th_1 типа моделировали эритроцитами барана (ЭБ) (H. Yokozeki, 2000) и Th_2 типа — овалбумином (OVA) (A. Oshiba et al., 1997) и оценивали по числу антителообразующих клеток (АОК), титру гемагглютининов (IgM и IgG), реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), анафилактическому шоку, содержанию IgE и G_1 в сыворотке крови. Действие изучаемых веществ сравнивали с фармакопейным препаратом ликопид.

Результаты. Изучаемые ПС усиливали синтез NO при культивировании Мф 24 и 48 ч, что не связано с наличием примеси эндотоксина. ПС клевера снижали активность аргиназы через 24 и 48 ч, ингибирующее действие других ПС зависело от срока воздействия. Ликопид стимулировал активность как NO-синтазы, так и аргиназы. ПС (кроме ПС полыни) повышали выработку ИЛ-12 Мф мышей в 5,3–22 раза. На выработку ИЛ-10 ПС влияния не оказывали. Ликопид не влиял на секрецию ИЛ-12, однако стимулировал продукцию ИЛ-10. Исследование действия ПС и ликопида на Th_1 тип иммунного ответа показало, что курсовое введение веществ приводило к усилению реакции ГЗТ в 1,7–2 раза и увеличению числа АОК. Кроме того, ПС девясила, мать-и-мачехи повышали синтез IgM и IgG. При изучении действия ПС на Th_2 тип иммунного ответа выявлено, что курсовое введение ПС аира, клевера, мать-и-мачехи снижало летальность в результате анафилактического шока на 25–38%. ПС календулы, полыни и ликопид не оказывали существенного влияния на показатель. Все исследуемые вещества снижали концентрацию IgE и IgG₁ у иммунизированных OVA мышей в 1,5–2 раза.

Выводы. Водорастворимые растительные ПС *in vitro* классически активируют макрофаги, усиливая их провоспалительные свойства, при курсовом введении стимулируют Th_1 и подавляют Th_2 тип иммунного ответа. Выявленные свойства позволяют рассматривать водорастворимые растительные ПС в качестве кандидатов на роль фармакологических корректоров иммунного ответа.

Оценка комутагенной активности валокордина

Н. О. Даугель-Дауге, А. К. Жанатаев, А. Д. Дурнев
ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Целью настоящего исследования являлось изучение возможных комутагенных эффектов комбинированного лекарственного средства — валокордина, активными действующими веществами которого являются фенобарбитал и этилбромизовалерианат.

Исследование проводили методом учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга самцов мышей F1:СВА × С57В1/6. В качестве индукторов мутагенного действия использовались диоксидин в дозе 200 мг/кг и циклофосфамид в дозе 20 мг/кг, вводимые внутривентриально. Валокордин в дозах вводили животным перорально. Эксперимент проводили в трех вариантах, предусматривающих однократное или 4-дневное совместное введение валокордина и мутагенов, а также пятидневное предварительное введение валокордина перед инъекцией мутагенов.

Валокордин *per se* не проявил генотоксических эффектов при однократном и субхроническом введении и ни в одном варианте

эксперимента не влиял на проявление цитогенетической активности прямого мутагена прооксидантного типа действия диоксидина. Цитогенетические эффекты непрямого мутагена алкилирующего типа действия циклофосфамида были значимо увеличены под действием валокордина (0,03, 0,3 и 3 мг/кг) в вариантах эксперимента, предусматривающих предобработку животных и совместное введение препаратов. В остром эксперименте значимое увеличение эффектов циклофосфамида наблюдалось при однократном введении валокордина в дозе 3 мг/кг.

Таким образом, валокордин, не обладая самостоятельным мутагенным эффектом и не влияя на мутагенное действие диоксидина, не требующего метаболической активации, проявляет комутагенное действие по отношению к циклофосфамиду. На основании литературных сведений можно полагать, что комутагенное влияние валокордина на проявление мутагенного эффекта циклофосфамида обусловлено индукцией ферментов CYP450, ответственных за образование мутагенных метаболитов этого соединения.

Дизайн, синтез дипептоидного миметика Фенитоина и изучение его противосудорожной активности

О. А. Деева, И. О. Гайдуков, И. С. Стовбун
ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Эпилепсия — одно из самых распространенных заболеваний нервной системы, которое из-за своих характерных особенностей представляет серьезную социальную и медицинскую проблему. На сегодняшний день широко применение при лечении судорожных припадков нашел противосудорожный препарат Фенитоин (Дифенин, Dipheninum), не обладающий выраженным снотворным эффектом, в отличие от ряда других препаратов. В данной работе мы развивали подход, основанный на создании дипептидных миметиков лекарственных средств, которые могут быть близки к эндогенным регуляторам и поэтому обладать большей активностью и меньшей токсичностью. Выбор дипептидов обусловлен тем, что они обладают малой молекулярной массой и лучше проникают через биологические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер. В желудочно-кишечном тракте дипептиды имеют специальную транспортную систему и могут проникать в кровь, в связи с чем от них можно ожидать активности при системном введении, включая пероральное введение.

В данной работе использовались методы классического органического пептидного синтеза. Изучение противосудорожной активности проводили на белых беспородных мышцах-самцах массой 20–30 г в тестах максимального электрошока (МЭШ) и коразоловых судорог. Вещество вводили внутривентриально за 30–40 мин до опыта.

Фенитоин можно рассматривать как пептидомиметик, так как его структура содержит два фенильных ядра, которые могут играть роль боковых радикалов природной ароматической аминокислоты фенилаланина. Амидные группы, входящие в состав фенитоина, могут имитировать пептидную связь. Для увеличения биологической стабильности один из аминокислотных остатков можно заменить на фенилалканоильную группу. Таким образом, молекула фенитоина может быть проимитирована следующей общей дипептоидной структурой: $C_6H_5(CH_2)_nC(O)-Phe-NH_2$. Исходя из этой общей структуры мы получили амид фенилвалерилфенилаланина (ГИД-2), способный метаболизироваться до двух природных соединений. Синтез ГИД-2 был осуществлен в 3 стадии: получение хлорангидрида фенилвалериановой кислоты; ацилирование фенилаланина хлорангидридом кислоты в условиях классической реакции Шоттена – Бауманна; получение амида методом смешанных ангидридов. По тесту антагонизма с коразолом ГИД-2 проявил противосудорожную активность в дозе 20 мг/кг (50% выживших животных), а по тесту максимального электрошока (МЭШ) в дозе 40 мг/кг (83% выживших животных).

Таким образом, нами сконструирован активный дипептоидный миметик Фенитоина.

Системно-фармакологическое моделирование как эффективный инструмент для решения задач, возникающих в процессе разработки новых лекарственных препаратов

О. В. Демин

Институт системной биологии СПб (Московское отделение), Москва

Цель. Продемонстрировать, какой вклад вносит применение системно-фармакологического моделирования для решения задач, возникающих на различных этапах разработки лекарственных препаратов.

Методы. Системно-фармакологическое моделирование (СФМ) представляет собой количественный подход для динамического описания регуляторных механизмов, лежащих в основе возникновения и развития заболеваний, и механизмов действия лекарственных препаратов, применяемых для лечения этих заболеваний [1]. Математические модели, построенные в рамках этого подхода, сочетают болезнь-специфичное описание внутриклеточных путей [2] и путей клеточной динамики с количественным описанием фармакокинетики и фармакодинамики препаратов. СФМ позволяет связать специфику внутриклеточного действия препарата (ингибирование определенных ферментов/путей и т.д.) с клинически измеряемыми характеристиками (биомаркеры, end-points) рассматриваемого заболевания [3].

Результаты. Применение СФМ в процессе разработки лекарственных препаратов было проиллюстрировано на двух примерах: (а) поиск оптимальной мишени для создания лекарства от целиакии и (б) выявление механизма действия противоастматического препарата Zileuton и объяснение на основе этого механизма результатов клинических испытаний этого препарата.

Выводы. СФМ может вносить существенный вклад в увеличение эффективности разработки новых лекарственных препаратов. В частности, СФМ может быть использовано для (i) предсказания/объяснения механизмов, лежащих в основе ответа на рассматриваемую терапию, (ii) планирования и оптимизации экспериментальной программы и/или дизайна клинических испытаний, (iii) идентификации и приоритезации новых мишеней и биомаркеров, (iv) объяснения полученных экспериментальных данных и результатов доклинических/клинических испытаний, (v) предсказания/объяснения наблюдаемых (или потенциально возможных) побочных эффектов, (vi) поиска и обоснования возможной комбинаторной терапии (vii) оптимизации фармакокинетики нового лекарственного препарата, (viii) выбора оптимальных дозировок и режимов приема и т.д.

Список литературы: [1] Agoram B. M., Demin O. (2011), *Drug Discov Today*, Dec, 16(23 – 24): 1031 – 1036. [2] Demin O., Goryain I. (2008), *Kinetic Modelling in Systems Biology*, Taylor & Francis. [3] Benson N., Cucurull-Sanchez L., Demin O., Smirnov S., van der Graaf P. (2012), *Adv Exp Med Biol*, 736:607 – 615.

Значение персонализации фармакотерапии на примере двух известных лекарственных средств

О. Н. Денисенко¹, Н. Д. Выдрин¹, С. П. Захарченко¹, А. Ю. Третьяков¹, Д. А. Сычев², О. В. Ромащенко¹, Р. Е. Казаков³, Е. В. Гаврисюк², В. Н. Шиленок¹, О. Н. Постников¹, И. В. Кукес³

¹Институт постдипломного медицинского образования Белгородского государственного университета, Белгород;

²Центр клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздрава РФ, Москва;

³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва

Цель. Изучить рациональность комбинации и безопасность двух непрямых антикоагулянтов (НАК) — фениндиона (фенилина) и варфарина — с традиционными препаратами, используемыми в терапии больных с фибрилляцией предсердий — амиодароном, нестероидными противовоспалительными средствами (и аспирином), блокаторами рецепторов ангиотензина II, на основе СYP2C9-тестирования.

Методы. Проведена 6-месячная оценка эффективности фениндиона (Фенилин, «Фармацевтическая компания «Здоровье», Харьков, 30–90 мг/сут, 42 человека — 21 мужчина и 21 женщина) и варфарина (Никомед, 2,5–5 мг/сут) у пациентов с персистирующей и постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). Генотипирование по СYP2C9 проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, предварительно выделив ДНК из лейкоцитов крови. Определение международного нормализованного отношения (МНО) выполнено с помощью тромбопластина фирмы «Технологический стандарт» (Россия, международный индекс чувствительности 1,3). Статистическая обработка проведена по программе STATISTICA 6.0 («StatSoft, Inc.», США) и «Primer of Biostatistics» 4.03.

Результаты. Биотрансформация фенилина не ассоциирована с СYP2C9, об этом свидетельствовало отсутствие разницы характеристик скорости достижения целевого МНО ($p = 0,772$), медианы всех значений ($p = 0,845$), минимального ($p = 0,874$) и максимального МНО ($p = 0,859$) после начала терапии, разницы между минимальным и максимальным числом МНО ($p = 0,911$), количества всех значений МНО более 3,0 ($p = 0,742$) и менее 2,0 ($p = 0,688$) у пациентов с диким типом СYP2C9 (*1*/1*) и медленных аллелей (СYP2C9 *1*/2*, СYP2C9 *1*/3*, СYP2C9 *2*/3*). Наоборот, метаболизм варфарина осуществляется посредством СYP2C9. Субстратами (ингибиторами или индукторами) последнего являются также средства частого сочетания с НАК в лечении больных ФП — амиодарон, НПВС (аспирин), лозартан и т.д. Это повышает риск геморрагических осложнений и нежелательных лекарственных эффектов их комбинации с варфарином, препаратом не заслужено, по нашему мнению, доминирующим в последние 10–15 лет среди остальных представителей группы НАК (являющимися при этом и менее финансово затратными для больного).

Выводы. В клинической практике терапии ФП (при невозможности осуществлять СYP2C9-тестирование), когда требуется совместное использование НАК и иных субстратов данной изоформы (амиодарона, НПВС и аспирина, БРА II) наиболее рациональным является назначение фенилина (фениндиона).

Влияние ладастена на лактирующих крыс матерей и физическое развитие потомства неполовозрелых крысят

Т. Д. Денисова, Л. И. Бугаева, А. А. Спасов

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград

Цель. Изучить влияние ладастена на состояние лактирующих крыс матерей и физическое развитие ее потомства.

Методы. Исследования выполнены на 36 лактирующих крысах самках с фиксированными пометами крысят. Содержание животных было стандартным. В период эксперимента лактирующих крыс разделили на 3 равные группы: контроль — интактный, 1 и 2 — опытные, которым с 3 по 20 дни лактации внутривенно вводили ладастен в дозах 30 (терапевтическая) и 150 мг/кг (превышающая терапевтическую в 5 раз), соответственно. Отмечали состояние и прирост массы тела у лактирующей крысы и у потомства. Физическое развитие потомства изучали согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005). Данные подвергали статистической обработке с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты. Установлено, что относительно контроля, лактирующие самки опытных групп были более опрятными, с лоснящимся белым и плотным шерстным покровом, и проявляли выраженную заботу о потомстве. Прирост массы тела самок матерей практически не отличался от контроля, тогда как у потомства крысят в опытных группах — опережал контрольные величины. В физическом развитии, у опытных крысят прослеживалось опережение сроков прорезывания резцов, появления и оброста шерстного покрова, поднятия головы, ползания, а также формирования рефлекса «отрицательный геотаксис», и увеличения мышечной силы. В тесте «открытое поле», у крысят опытных групп, относительно контроля отмечено сокращение времени выхода из центра площадки и увеличение числа горизонтальных передвижений.

Выводы. Таким образом, из проведенных исследований можно заключить, что препарат ладаетен в дозах 30 и 150 мг/кг, вводимый лактирующим крысам матерям, оказывает положительное влияние на общее состояние кормящих матерей и активизирует физическое развитие молочных крысят.

Эндотелиопротективные эффекты сочетанного использования розувастатина и L-норвалина при моделировании дефицита оксида азота

Т. А. Денисюк², М. В. Покровский¹, М. В. Корокин¹, Т. Г. Покровская¹, О. С. Гудырев¹, К. В. Сароян², П. И. Лосенок², М. В. Сытник², С. А. Лосенок², И. Н. Ершов², В. А. Куликовская¹, Л. В. Котельникова²

¹ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород;

²ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

Цель. Провести комплексное изучение эндотелио- и кардиопротективного действия сочетанного использования ингибитора ГМГ-Ко-А-редуктазы розувастатина и ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Методы. Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 250 – 300 г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился ежедневно один раз в сутки, внутривенно, в дозе 25 мг/кг/сут. На 8 день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) регистрировали показатели артериального давления (АД), проводили введение фармакологических агентов (ацетилхолин (АХ) в дозе 40 мкг/кг, нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг) в правую бедренную вену. Показатели гемодинамики измеряли непрерывно посредством датчика TSD104A и комплекса MP100, производства Biopac System, Inc., США. Розувастатин и L-норвалин вводили внутривенно в дозах 0,86 мг/кг и 10 мг/кг соответственно. Биохимическим маркером развития ЭД служил уровень Total NO.

Результаты. Обнаружено, что моделирование ЭД приводит к выраженному повышению АД — значения САД и ДАД составили $190,3 \pm 6,7$ и $145,0 \pm 3,9$ мм рт.ст. Параллельно в 5 раз увеличивался коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) и более чем в 2 раза снижалось содержание нитрит ионов. Розувастатин существенно не влиял на показатели АД, однако резко предотвращал повышение КЭД и снижение Total NO. L-норвалин предотвращал развитие артериальной гипертензии (АГ), однако цифры АД не достигали целевых значений. Одновременно наблюдалось снижение КЭД и содержания нитрит ионов. Комбинированное использование розувастатина и ингибитора аргиназы L-норвалина проявляло межклеточное взаимодействие, выражающееся в предотвращении развития АГ, нормализации КЭД и содержания нитрит ионов.

Выводы. Таким образом, комбинированное использование ингибитора ГМГ-Ко-А-редуктазы розувастатина и неселективного ингибитора аргиназы L-норвалина оказалось эффективнее монотерапии указанными соединениями, что вероятно обусловлено благоприятным сочетанием плейотропной противовоспалительной активностью статинов и способностью активировать эндотелиальную NO-синтазу у ингибиторов аргиназ. Исследование выполнено в рамках государственного задания на НИОКР (госконтракт № 4.913.2011) и при поддержке гранта Президента РФ № МК-905.2012.4.

Потребление кислорода и ректальная температура животных как показатель противогипоксического действия нового производного триазиноиндола

В. В. Дикманов¹, В. Е. Новиков¹, В. В. Марышева²

¹ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск;

²ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Цель. Оценить влияние антигипоксанта из группы производных триазиноиндола под лабораторным шифром ВМ-615 на

показатели потребления кислорода и ректальной температуры животных.

Методы. Исследование проводили на мышках-самцах массой 18 – 22 г. Анализируемое соединение ВМ-615 вводили однократно внутривенно за 1 ч до эксперимента в дозе 50 мг/кг (эффективная доза при гипоксии). Контрольным животным вводили равный объем дистиллированной воды. Ректальную температуру определяли электронным термометром фирмы OMRON (Япония); потребление кислорода датчиком кислорода ДК-16 фирмы «ИНСОВТ» (Россия).

Результаты. Исходное потребление кислорода животными составило $7,66 \pm 0,37$ мл/мин на 100 г массы тела. Соединение ВМ-615 через 1 ч уменьшало потребность животных в кислороде на 34 %, через 3 ч — на 26,71 %, через 6 ч — на 23,97 % по отношению к исходному состоянию мышей. По прошествии 24 ч с момента введения препарата интенсивность газообмена у мышей полностью восстановилась. Ректальная температура интактных мышей составляла $37,23 \pm 0,44$ °С. Введение соединения ВМ-615 изменяло значения ректальной температуры мышей через 1 ч — до $34,47 \pm 0,30$ °С, через 3 ч — до $35,07 \pm 0,20$ °С, через 6 ч — $35,53 \pm 0,18$ °С. Через сутки после инъекции температура возвращалась к исходным значениям. Стоит отметить тот факт, что максимальное снижение температуры животных и минимальное потребление кислорода наблюдалось в одинаковые промежутки времени.

Выводы. Новое производное триазиноиндола под лабораторным шифром ВМ-615 снижает показатели потребления кислорода и ректальной температуры животных, уменьшая тем самым энергетические затраты организма. Снижение основного обмена, вероятно, является одним из главных звеньев в механизме антигипоксического эффекта соединения.

Исследование биологически активного материала для восстановления костной ткани и оценка его безопасности в применении

М. Н. Добринская, Л. Ф. Королева, Е. Ф. Гайсина, И. М. Стрекалов, Н. А. Опарина

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург; Институт машиноведения УрО РАН, Екатеринбург

Цель. Оценить острую токсичность и биологическую совместимость допированного гидроксиапатита.

Методы. В процессе выполнения данной работы выбрана композиция представляющая неразделенную кристаллическую смесь полимерных фосфатов кальция и карбонатов кальция, допированная микроэлементами. Для оценки острой токсичности было сформировано две группы (по 10 особей в группе, массой 17 – 19 г обоего пола) белых беспородных мышей и группа белых крыс породы линии Wistar массой 170 – 200 г. Мышам и крысам вводили надосадочную жидкость и 10 % суспензию в желудок через зонд и внутривенно для мышей в объеме 0,1 мл/10 г, а для крыс — 1 мл/100 г массы животного. Наблюдение за животными осуществляли в первые сутки ежедневно, а в последующие 14 дней — ежедневно. Для исследования биосовместимости выбранной композиции допированного гидроксиапатита была отобрана группа из 5 крыс линии Wistar массой 300 – 380 г. В процессе оперативного вмешательства (перлом бедренной кости) изучаемую субстанцию крысам подшивали к костным отломкам по 500 мг/кг. Наблюдение за поведением животных осуществляли в течение 30 дней, а рентгенологический контроль — через два месяца после оперативного вмешательства для оценки сращения перелома.

Результаты. При оценке острой токсичности в максимально вводимых объемах надосадочной жидкости с использованием различных путей введения нам не удалось выявить LD₅₀, что является свидетельством отсутствия токсического проявления изучаемых субстанций. Результаты исследования влияния композиционного материала при использовании методики «открытое поле» показали, что опытный образец не влияет на функциональное состояние центральной нервной системы. По результатам рентгенологического контроля наблюдалось образование полноценной костной мозоли через 60 сут после оперативного вмешательства.

Выводы. На основании проведенных исследований и полученных результатов установлено, что полученный образец из биологически активных веществ — допированный микроэлементами (магний, железо, калий, цинк) гидроксипатит, не вызывает токсических проявлений и биологически совместим с тканями экспериментальных животных, что является важным для травматологии.

Настои лекарственных растений и окислительный стресс в условиях ультрафиолетового облучения

В. А. Доровских, Н. В. Симонова

*ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития РФ, Благовещенск*

Цель. Изучение влияния настоев на основе сбора из листьев крапивы, березы, подорожника на интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в условиях ультрафиолетового облучения (УФО).

Методы. УФО крыс (контрольная группа) проводили ежедневно в течение 28 дней в условиях ультрафиолетовой установки (патент РФ № 2348079). Подопытным животным перед УФО (время экспозиции — 3 мин) ежедневно перорально вводили настои на основе сбора из листьев крапивы, березы и подорожника в дозе 5 мл/кг (Патент РФ № 2424580). Забой путем декапитации проводили на 29-е сутки. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов (ГП), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) (И. Д. Стальная, 1977) и основных компонентов антиоксидантной системы (АОС) — церулоплазмина (В. Г. Колб, 1982), витамина Е (Р. Ж. Киселевич, 1972) в плазме крови и гомогенате печени животных. Полученные результаты подвергали статистической обработке с вычислением параметрического критерия Стьюдента.

Результаты проведенных исследований показали, что УФО способствует активации процессов ПОЛ, о чем свидетельствовал достоверный рост уровня продуктов перекисидации в крови (в среднем на 27–39 %) и гомогенате печени (на 30–41 %) контрольных крыс относительно аналогичных показателей в интактной группе. Исследование антиоксидантной активности настоя показало, что введение облучаемым животным фитосбора препятствует накоплению токсических продуктов радикального характера, базируемому на уменьшении уровня первичных (ГП на 32 % и 44 % в крови и печени соответственно, ДК — на 23 и 24 %) и вторичных (МДА — на 21 и 12 % соответственно) продуктов ПОЛ, на фоне повышения активности АОС организма: в крови содержание церулоплазмина было достоверно выше на 34 %, витамина Е — на 24 %, в печени — на 30 и 31 % соответственно. Таким образом, экспериментально подтверждена возможность применения настоев на основе сбора из листьев крапивы, березы и подорожника в качестве стресс-корректора прооксидантного воздействия УФО.

Выводы. 1. УФО способствует формированию окислительного стресса в условиях накопления продуктов радикального характера и снижения уровня основных компонентов АОС в крови и гомогенате печени облучаемых животных. 2. Использование в эксперименте настоев на основе сбора из листьев крапивы, березы и подорожника стабилизирует процессы перекисидации на фоне повышения активности АОС теплокровного организма в условиях УФО.

Влияние лигандов имидазолиновых рецепторов на экскреторную функцию почек

А. В. Дубищев¹, П. П. Пурьгин², Е. А. Горай¹

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Самара;

²Самарский государственный университет, Самара

Ранее нами было установлено, что антигипертензивный препарат моксонидин, селективный агонист имидазолиновых (I) рецепторов продолговатого мозга, стимулирует экскреторную функцию почек. Это свидетельствует о наличии в почках I-рецепторов. Поиск экзогенных лигандов среди производных имидазола, регулирующих транспорт натрия в нефронах, является актуальной задачей. Цель исследования — выявление возможности имидазола и 2-метилимидазола воздействовать на I-рецепторы почек.

Для выявления лигандного эффекта имидазола и 2-метилимидазола были использованы: моксонидин в дозе 5 мкг/кг, имидазол в дозе 10 мг/кг и 2-метилимидазол в дозе 2 мг/кг. Эксперименты проводились на белых лабораторных крысах обоего пола, которым внутривенно вводились исследуемые препараты на фоне водной нагрузки (3 % от массы тела). Животным контрольной (вода) и опытной группы (вода и препарат) вводился идентичный объем жидкости. Крысы помещались в специальные обменные клетки, предназначенные для сбора мочи. Диуретическое действие оценивалось по количеству выделенной мочи опытными и контрольными животными за 4 ч. Регистрировалась экскреция натрия и калия методом пламенной фотометрии, креатинина — фотоэлектроколориметрически.

Установлено, что моксонидин значительно увеличивает почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина. Имидазол оказывает противоположное антидиуретическое и антисалуретическое действие. При совместном введении моксонидина и имидазола водо- и электролитовыведительная реакция почек, вызываемая моксонидином, существенно ослабляется. 2-метилимидазол усиливает экскрецию воды, солей и креатинина при аналогичных условиях.

Таким образом, 2-метилимидазол является агонистом I-рецепторов, усиливая экскреторную функцию почек, а имидазол, оказывающий противоположенный эффект, можно отнести к антагонистам I-рецепторов. Вопрос о локализации I-рецепторов в клубочково-канальцевом аппарате остается открытым.

Изучение влияния азотсодержащих гетероциклических соединений на экскреторную функцию почек

А. В. Дубищев¹, П. П. Пурьгин², Е. А. Горай¹

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Самара;

²Самарский государственный университет, Самара

Азотсодержащие гетероциклические соединения являются важной частью многих лекарственных препаратов. Синтетические имидазолы присутствуют в структуре некоторых противогрибковых и антигипертензивных средств. Вероятно, разнообразные эффекты эти соединения осуществляют через воздействие на имидазолиновые I-рецепторы. По результатам предыдущих исследований установлено, что препараты, обладающие способностью воздействовать на I-рецепторы, содержат в своей химической структуре имидазолиновое кольцо. Поэтому представляется интересным исследование данной группы веществ на наличие у них способности воздействовать на I-рецепторы почек. Цель исследования — определение диуретической и салуретической активности азотсодержащих гетероциклических соединений, имеющих в своей структуре имидазолиновое кольцо.

Для этого исследовалось влияние веществ, синтезированных на кафедре органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного университета: 2-метилимидазол, имидазол, 1,11-бис(-2-метил-1Н-имидазол)-метанимин (вещество 1) и 1,11-бис(-1Н-имидазол)-метанимин (вещество 2) в различных дозах на экскрецию воды, электролитов и креатинина. Эксперименты проводились на белых лабораторных крысах обоего пола, которым внутривенно вводились исследуемые препараты на фоне водной нагрузки (3 % от массы тела). Животным контрольной (вода) и опытной группы (вода и препарат) вводился идентичный объем жидкости. Крысы помещались в специальные обменные клетки, предназначенные для сбора мочи. Диуретическое действие оценивалось по количеству выделенной мочи опытными и контрольными животными за 4 ч. Регистрировалась экскреция натрия и калия методом пламенной фотометрии, креатинина — фотоэлектроколориметрически.

В результате было установлено, что 2-метилимидазол вызывает наибольший диуретический эффект. Уже в дозе 2 мг/кг выявляется четкое увеличение экскреции воды, электролитов и креатинина. С увеличением дозы до 10 мг/кг диуретическая реакция ослабляется. Противоположенное влияние на функцию почек оказывает имидазол, который в дозе 2 мг/кг не влияет на выведение воды, электролитов и креатинина, а в дозе 10 мг/кг оказывает антидиуретическое и антисалуретическое действие. Введение

крысам веществ 1 и 2 вызывает такие же изменения диуретической реакции, как и у их более простых структурных аналогов, 2-метилимидазола и имидазола соответственно.

Можно полагать, что вещества, содержащие имидазолиновое кольцо, регулируют функцию нефронов, воздействуя на I-рецепторы почек.

Коррекция гепатотоксических эффектов противоопухолевых препаратов с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

Т. Ю. Дубская, Л. А. Ермолаева, Т. В. Ветошкина, Т. И. Фомина, А. А. Чурин

ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель. Коррекция токсических нарушений, возникающих в печени крыс после введения цитостатиков с помощью лекарственных средств на основе рекомбинантных форм гемопоэтических ростовых факторов.

Методы. В нашей работе изучалось влияние противоопухолевых препаратов митотакса и этопозиды на морфологическое и функциональное состояние печени крыс. Цитостатики вводились внутривенно в дозах 5 мг/кг для митотакса и 30 мг/кг для этопозиды. В качестве корректоров использовались гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, иммобилизованный на ПЭГ 1500 (иГ-КСФ) и, как препарат сравнения, нейпоген. Оба препарата вводились подкожно в дозе 100 мкг/кг. Исследования проводили на 2-е, 5-е, 10-е, 15-е и 20-е сутки после введения цитостатиков с помощью биохимических и морфологических методов.

Результаты. Показано, что введение цитостатиков вызывало в печени крыс морфологические изменения характерные для токсического гепатита: жировую дистрофию гепатоцитов, моноцеллюлярные некрозы и формирование клеточных воспалительных инфильтратов. Отмечено также нарушение регенераторных процессов, о чем свидетельствовало снижение количества двуядерных гепатоцитов. При биохимическом исследовании было выявлено повышение активности печеночных трансаминаз (АсТ и АлТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, что демонстрировало нарастание цитолитических процессов в печени. Применение препаратов Г-КСФ способствовало снижению повреждающего действия митотакса и этопозиды на морфологию печени крыс и ускоряло процессы ее регенерации. Под действием корректоров также происходило снижение активности аминотрансфераз, γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы до нормального уровня. Более быстрое восстановление морфофункциональных показателей печени отмечено после применения иГ-КСФ по сравнению с нейпогеном.

Выводы. 1. Однократное внутривенное введение митотакса и этопозиды вызывает в печени крыс структурно-метаболические нарушения, характерные для неспецифического реактивного гепатита. 2. Нейпоген и иГ-КСФ оказывают корригирующее влияние на состояние печени, поврежденной цитостатическими препаратами. 3. Фармакологическое средство иГ-КСФ проявляет более выраженное гепатопротекторное действие по сравнению с нейпогеном.

Разработка методики определения показателя «Количественное определение в таблетках ладастена с помощью ВЭЖХ»

М. Е. Дуденкова, Л. Н. Грушевская, Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин, Е. В. Блынская, Е. Ю. Карбушева, К. В. Алексеев

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Разработка методики количественного определения, обеспечивающей высокую точность, специфичность и сходимости определения ладастена в таблетках.

Методы. Объекты исследования — три серийных образца таблеток ладастена. Разработку методики проводили на жидкостном хроматографе System Gold («Beckman Coulter», США) с градиентным насосом solvent module 127 и спектрофотометрическим детектором UV detector 166, на стальной колонке Ultra 5 мкм C18

(250 × 4,6 мм) с предколонкой Ultra 5 мкм C18 (30 × 4,6 мм). Подвижная фаза: ацетонитрил — метанол — вода очищенная со значением pH, доведенным до $2,50 \pm 0,05$ фосфорной кислотой (7:2:1); скорость потока 1,0 мл/мин; режим элюирования — изократический; температура колонки комнатная, длина волны спектрофотометрического детектора соответствовала максимуму поглощения ладастена в УФ-области спектра в используемых растворителях — 260 нм.

Результаты. Показано, что в выбранных условиях хроматографирования происходит полное разделение пиков ладастена и обнаруженных примесей, пиков на хроматограмме извлечения из вспомогательных веществ не наблюдается. С целью определения оптимальной рабочей концентрации испытуемого раствора ладастена изучена зависимость отклика детектора при длине волны 260 нм от концентрации действующего вещества. Линейная зависимость наблюдалась в интервале концентраций от 0,0008 мг/мл — 0,015 мг/мл; коэффициент корреляции составил 0,9998. Предел обнаружения ладастена — 0,008 мкг, предел количественного определения — 0,016 мкг. На основании полученных данных выбрана рабочая концентрация испытуемого раствора ладастена — 0,01 мг/мл. Точность и сходимость методики оценивали путем анализа модельных смесей ладастена и плацебо с известным содержанием ладастена от 80 до 120 % от его рабочей концентрации в испытуемом растворе (0,01 мг/мл). Относительная ошибка разработанной методики количественного определения ладастена на модельных смесях не превышала 0,5 %. По разработанной методике были проанализированы серийные образцы лекарственной формы ладастена. Количественное содержание действующего вещества во всех образцах таблеток ладастена укладывалось в пределы, установленные ГФ XI издания ($50 \text{ мг} \pm 7,5 \%$).

Выводы. Разработана методика количественного определения для таблеток ладастена с помощью ВЭЖХ. Методика разработана для включения в проект ФСП.

Современная система доклинической оценки безопасности фармакологических веществ

А. Д. Дурнев

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Современное развитие лекарственной токсикологии характеризуется рядом новых тенденций, появление которых обусловлено общими успехами медико-биологических наук. Это, во-первых, развитие новых постгенотомных методов анализа токсичности. Во-вторых, поиск подходов к адекватной оценке безопасности новых лекарств на основе антисмысловых последовательностей и наночастиц. В-третьих, совершенствование системы доклинической оценки лекарственных соединений в рамках сложившихся подходов. В-четвертых, переосмысление некоторых парадигм лекарственной токсикологии, выражающееся, в частности, в обсуждении принципов «доказательной токсикологии».

Будет проведен анализ современной системы доклинической безопасности фармакологических веществ, исследованиям, направленным на выявление и верификацию новых биологических маркеров токсичности. Прежде всего, это маркеры окислительного стресса (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, 8-изопропан, параксоназа-1), который рассматривается как универсальный механизм развития неспецифических токсических эффектов. А также изоформы глутатион S-трансферазы для мониторинга поражения печени и почек, сердечные тропонины, группа так называемых индуцибельных биомаркеров и целый ряд других. Отдельно будут рассмотрены биологические модели, перспективные к использованию при доклинической оценке безопасности фармакологических средств.

Основные положения доклада будут проиллюстрированы примерами из практики исследований, проведенных лабораторией лекарственной токсикологии ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН.

Анализ молекулярных механизмов резистентности к глюкокортикоидам

А. С. Духанин, С. И. Огурцов, Н. Л. Шимановский

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Цель. Определение молекулярных механизмов развития системной глюкокортикоидной резистентности (СГР).

Методы. Определение параметров глюкокортикоидной рецепторной системы (аффинности и концентрации рецепторов глюкокортикоидов в клетках), сравнительное исследование взаимодействия природного кортизола и синтетического препарата дексаметазона с внутриклеточными рецепторами глюкокортикоидов; изучение комплексообразования ГР с ядрами клеток, определение соотношения между количеством активированной (трансформированной) и неактивной форм цитозольных гормон-рецепторных комплексов (ГРК) на основе измерения доли ядерных ГРК от общего пула рецепторов глюкокортикоидов в клетках; выделение иммунореактивных пептидов, получение конъюгатов с БСА и хроматографическая детекция комплексов.

Результаты. Установлено, что по сравнению с показателями глюкокортикоидной рецепции у здоровых лиц (контроль) значения K_d и V_{\max} лимфоцитов периферической крови больных СГР существенно не отличаются ($p < 0,05$). Это может служить указанием на то, что первые (ранние) этапы взаимодействия глюкокортикоидов с лимфоцитами не изменены. Для оценки внутриядерного связывания меченых глюкокортикоидов определяли содержание цитозольных, ядерных рецепторов глюкокортикоидов в лимфоцитах, а также вычисляли соотношение количества ядерных/цитозольных рецепторов. Сравнение с контрольными показателями свидетельствует о достоверном снижении содержания ГР в ядрах лимфоцитов. Причем если для дексаметазона уменьшение составляет около 25 %, то в случае кортизола количество ядерных ГР снижается практически в 2 раза. Одним из объяснений снижения количества кортизол-рецепторных комплексов в ядрах лимфоцитах является существование различных форм гормональных рецепторов. В то время как α -форма ГР является гормон-активированным транскрипционным фактором, β -ГР не связывают глюкокортикоиды, не инициируют транскрипцию генов, а при взаимодействии с α -ГР могут образовывать функционально неактивные димеры ГР. Для проверки этого предположения было проведено определение с помощью изоформ-специфичных антител содержания в лимфоцитах α - и β -ГР. Показано, что экспрессия β -формы ГР в лимфоцитах больных СГР не превышает 5 %, содержание биологически активных рецепторов (α -ГР) также находится в границах нормы.

Выводы. Таким образом, механизмы развития системной глюкокортикоидной резистентности определяются нарушениями трансдукции сигнала о взаимодействии рецепторов с кортикостероидными гормонами.

Пегилированная гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидаза — модификатор

А. М. Дыгай, В. В. Жданов, Г. Н. Зюзков, Е. В. Удут, Л. А. Мирошниченко, Е. В. Симанина, Т. Ю. Хричкова, Л. А. Ставрова

ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель. Изучить общие закономерности и особенности действия гемостимуляторов разных фармакологических групп на отдельные ростки кроветворения после введения различных по механизму действия цитостатических препаратов.

Методы. На 4-е, 5-е, 6-е, 8-е, 10-е, 12-е, 14-е и 16-е сут после введения цитостатика у опытных и контрольных животных определяли показатели периферической крови, костномозгового кроветворения, содержание кроветворных клеток-предшественников в костном мозге, их пролиферативную активность и интенсивность дифференцировки, секреторную активность отдельных фракций гемопоэзиндуцирующего микроокружения и в сыворотке

крови, а также структурно-функциональную организацию костного мозга.

Результаты. Рекормон, N-ацетилнейраминавая кислота, таблетированная форма рекомбинантного человеческого эритропоэтина и экстракт шлемника байкальского преимущественно стимулируют подавленный цитостатиками (циклофосфан, 5-фторурацил) эритроидный росток кроветворения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, D-глюкуроновая кислота, пантогаматоген и глицирам — гранулоцитарный. Стимулирующее действие пантогаматогена, глицирама, N-ацетилнейраминавой кислоты и экстракта шлемника байкальского на модели миелосупрессии связано с активацией гемопоэзиндуцирующего микроокружения. Основной же мишенью для гемопоэтинов, D-глюкуроновой кислоты и таблетированной формы эритропоэтина явился пул коммитированных прекурсоров, а именно, изменение его функциональной активности. При этом выраженность эффектов гемостимуляторов на фоне действия 5-фторурацила значительно уступает таковой при назначении циклофосфана, что связано с более глубокими структурно-функциональными изменениями кроветворного микроокружения в первом случае.

Выводы. При моделировании цитостатической болезни алкилирующим агентом наиболее эффективными окажутся средства, оказывающие непосредственное действие на кроветворные клетки (рекормон, N-ацетилнейраминавая кислота, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и D-глюкуроновая кислота), а в условиях введения антиметаболита — препараты, действующие опосредованно, через гемопоэзиндуцирующее микроокружение (таблетированная форма эритропоэтина, экстракт шлемника байкальского, пантогаматоген, глицирам). Таким образом, различный характер стимулирующего влияния сравниваемых препаратов на подавленный гемопоэз, а также вскрытые особенности механизмов их действия, указывают на необходимость дифференцированного подхода к терапии цитостатических миелосупрессий в клинике.

Патогенетическое обоснование дифференцированной коррекции гематологических нарушений при миелоингибирующих воздействиях функций стволовых клеток и гепатопротектор нового поколения

А. М. Дыгай¹, Г. Н. Зюзков¹, В. В. Жданов¹, Е. В. Удут¹, П. Г. Мадонов², Д. Н. Киншт², Е. В. Симанина¹, Л. А. Мирошниченко¹, Л. А. Ставрова¹, А. В. Чайковский¹, Т. С. Маркова¹, А. В. Артамонов², А. А. Бекарев²

¹ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск;

²ООО «Саентифик фьючер менеджмент», Новосибирск

Цель. Изучение гепатопротекторных эффектов пегилированной гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидазы (ПЭГ-ГЭАГА) и механизмов их развития.

Методы. Пегилиция фермента осуществлялась с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза. Экспериментальной моделью являлся хронический токсический гепатит, вызываемый курсовым введением тетрахлоруглерода. Для оценки эффективности терапии использовали гистологические и биохимические методы. Состояние различных пулов прогениторных элементов и механизмы их регуляции изучали с помощью широкого спектра культуральных методов.

Результаты. Показана высокая гепатопротекторная активность ПЭГ-ГЭАГА, проявляющаяся в антихолестатическом, противовоспалительном и антисклеротическом действии. Выявленные эффекты развиваются на фоне стимуляции функций регионарных паренхиматозных стволовых клеток (СК) печени и активации мультипотентных прогениторных элементов костного мозга, сопровождающейся их мобилизацией в периферическую кровь и направленной миграцией в орган-мишень с дальнейшей реализацией ростового потенциала. В результате в печени наблюдается образование *de novo* специализированных клеточных типов, либо элементов микроокружения, которые опосредованно

определяют ускоренное течение репаративных процессов в пораженном органе. При этом механизмом развития указанных феноменов является модификация свойств межклеточного матрикса и кликокаликса клеток (включая их рецепторы к биологически активным веществам), сопровождающаяся изменением функционирования элементов микроокружения и свойств самих клеток-предшественников. Имеет место снижение выработки SDF-1-фактора стромальными костномозговыми элементами на фоне увеличения продукции данного цитокина клетками микроокружения печеночной ткани, а также повышение восприимчивости СК к регуляторным стимулам и возрастание их адгезивной способности.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой перспективе разработки на основе ПЭГ-ГЭАГА гепатопротектора с уникальным механизмом действия, заключающимся в стимуляции механизмов регенерации («глубокого резерва»), связанных с эндогенными стволовыми клетками.

Стволовая клетка, как мишень в коррекции пневмофиброза

А. М. Дыгай¹, Е. Г. Скурихин¹, О. В. Першина¹,
Е. С. Хмелевская¹, Н. Н. Ермакова¹, В. А. Крупин¹,
А. М. Резцова¹, И. Э. Степанова¹, А. В. Артамонов²,
А. А. Бекарев², П. Г. Мадонов², Д. Н. Киншт²

¹ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск;

²ООО «Саентифик фьючер менеджмент», Новосибирск

Цель. На модели пневмофиброза оценить противовоспалительные и антифибротические эффекты соединений различных фармакологических групп, моделирующих активность стволовых клеток.

Методы. Эксперименты выполнены на мышцах линии C57BL/6. Фиброз легкого моделировали интратрахеальным введением блеомицина. Изучали противовоспалительную и антифибротическую активность нейтрофармакологических средств, цитокиновых препаратов, соединений, изменяющих структуру межклеточного матрикса, иммобилизованных на полиэтиленгликоле с помощью электронно-лучевого синтеза биологически активных молекул. Интенсивность воспаления и относительно площадь фиброзированной ткани легких определяли гистологическим методом. Содержание морфологически распознаваемых клеток костного мозга и периферической крови оценивали стандартными гематологическими методами. Используя проточный цитофлуориметр, фенотипировали мезенхимальные и гемопоэтические стволовые клетки легких, костного мозга и периферической крови. Культуральными методами изучали дифференцировку мезенхимальных и гемопоэтических стволовых клеток.

Результаты. Скрининговые исследования позволили выделить препараты с противовоспалительной и антифибротической активностью (кетансерин и ципрогептадин), с избирательной противовоспалительной активностью (резерпин) и антифибротическими свойствами (спиперон, галоперидол, иммобилизованная гиалуронидаза). Цитокиновые препараты, созданные на основе рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, напротив, усиливали активность воспаления и отложение соединительной ткани в блеомициновых легких. Выявлено, что иммобилизованные соединения проявляли большую фармакологическую активность, чем их нативные аналоги. Показано, что при совместном назначении спиперона и иммобилизованной гиалуронидазы достигался наиболее выраженный антифибротический эффект. Противовоспалительные и антифибротические эффекты изученных соединений и их комбинаций были связаны с модуляцией процессов мобилизации, пролиферации и/или дифференцировки региональных стволовых и прогениторных клеток гемо- и мезенхимопоэза.

Выводы. Использование метода фармакологической модуляции функций эндогенных стволовых и прогениторных клеток является перспективным направлением в терапии экспериментального пневмофиброза. Наиболее эффективным подходом выступает назначение модифицированных биологически активных соединений путем присоединения полимерных молекул.

Исследование общей токсичности субериновых кислот

Г. И. Дьячук¹, О. И. Авдеева¹, И. Е. Макаренко¹,
М. Н. Макарова¹, А. Н. Шиков¹, М. Пирттимаа²,
П. Питкенен², С. Алакюрттиу²

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²VTT Technical Research Centre of Finland, Espoo, Finland

Исследование общей токсичности (острой и хронической) является частью общей программы доклинических исследований безопасности лекарств на этапе их государственной регистрации.

Наружная кора березы богата субериновыми кислотами. Исследуемая смесь субериновых кислот была изолирована из экстрактов коры алкалин 2-пропанол гидролизом в соответствии с методикой, описанной в литературе [1]. Субериновые кислоты являются смесью нециклических гидроксикарбоновых кислот и дикарбоксильных кислот C₁₆ – C₂₄ с эпокси, гидроксидными и/или олефиновыми функциональными группами в середине цепочки.

В исследовании острой токсичности оценивали токсические, максимально переносимую и летальные дозы на мышах и крысах. Целью изучения хронической токсичности явилась оценка профиля безопасности субериновых кислот.

Эксперименты на животных были одобрены биоэтической комиссией университета и соответствовали требованиям Национального Института по содержанию, заботе о здоровье и использованию лабораторных животных (публикация № 85 – 23, 1985 г.) и требованиям GLP (ГОСТ Р 53434–2009, идентичным OECD GMP). Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово».

В исследовании острой токсичности исследовались пять доз 500, 2000, 5000, 10000 и 15000 мг/кг при двух путях введения внутрижелудочно и внутрибрюшинно самцам и самкам аутбредных крыс и мышей. Каждая группа состояла из 5 животных обоих полов. В хроническом эксперименте смесь субериновых кислот вводилась внутрибрюшинно в течение 90 дней в дозах 25, 250 и 1000 мг/кг аутбредным самцам и самкам крыс (10 животных на группу).

При исследовании острой токсичности препарата на основе плодов Лимонника на аутбредных мышах и крысах значения LD₅₀ установить не удалось, в связи с отсутствием гибели экспериментальных животных. Максимальная доза препарата для внутрижелудочного введения составила 15000 мг/кг, для внутрибрюшинного введения — 5000 мг/кг. Учитывая, что максимальная доза при внутрижелудочном введении крысам составила 15000 мг/кг, исследуемый препарат можно отнести к VI классу относительно безвредных веществ по классификации Hodge и Sterner [2].

В условиях хронического эксперимента в течение 90 дней введения лабораторным крысам не было обнаружено токсических эффектов во всех используемых дозах.

Список литературы: [1] Ekman R., Eckerman C., Mattial T., Suokas E. *Method for converting vegetable material into chemicals*. US Pat. 4732708 Mar. 22, 1988. [2] Hodge H. C., Sterner L. H. (1943). Tabulation of toxicity classes, *Am. Industr. Hyg. Ass. Quart.*, 10(4): 93.

Примечание: исследование проводилось по проекту FOREST-SPECS, грант № 227239.

Оценка иммунотоксичности дистиллята торфа

Г. И. Дьячук¹, А. А. Ацапкина¹, К. Л. Крышень¹,
Д. Д. Бекетова¹, М. Н. Макарова¹, А. Н. Шиков¹,
В. Г. Макаров¹, М. Пирттимаа²

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²VTT Technical Research Centre of Finland, Espoo, Finland

Торф и экстракты торфа успешно используются в терапевтических целях, однако крайне мало информации известно о профиле безопасности препаратов на их основе.

Целью исследования являлась оценка иммунотоксических свойств дистиллята торфа в отношении гуморального, клеточного

и неспецифического иммунного ответа. Гуморальный иммунный ответ изучался по определению титра антител в ответ на иммунизацию эритроцитами барана (ЭБ) методом гемагглютинации с ЭБ. Влияние на клеточно-опосредованный иммунный ответ определяли с помощью реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в ответ на введение разрешающей дозы ЭБ. Фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов мышей исследовалась в отношении неспецифического иммунитета. В экспериментах использовались мыши-самцы линии C57Bl/6. Дистиллят торфа вводили внутривентрикулярно в течение пяти дней один раз в сутки в объеме 0,1 мл (предполагаемая терапевтическая доза) и 1 мл на мышшь.

Эксперименты на животных были одобрены биоэтической комиссией университета и соответствовали требованиям Национального Института по содержанию, заботе о здоровье и использованию лабораторных животных (публикация № 85-23, 1985 г.) и требованиям GLP (ГОСТ Р 53434–2009, идентичным OECD GMP). Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово».

Результаты исследования показали отсутствие негативного действия на все оцениваемые показатели в обеих исследуемых дозах. Препарат не оказал влияния на продукцию антител, развитие реакции ГЗТ и фагоцитарную активность макрофагов.

Таким образом, в ответ на введение дистиллята торфа, не было обнаружено токсического действия на разные стадии, включая гуморальный, клеточный и неспецифический иммунный ответ.

Примечание: исследование проводилось по проекту FOREST-SPECS, грант № 227239.

Противодиабетическая активность препарата бетулин в эксперименте

Г. И. Дьячук, А. В. Ковшин, С. Н. Прошин

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Исследовать влияние бетулина на концентрацию глюкозы в периферической крови, показатели липидного спектра (холестерин и триглицериды), а также состояние инсуляторного аппарата у крыс-самцов линии Wistar на фоне экспериментального сахарного диабета, индуцированного однократным внутривентрикулярным введением стрептозотоцина

Методы. Диабет моделировали однократным введением 35 животным стрептозотоцина в дозе 60 мг/кг. Патология развивалась в течение 10 сут. Препаратом сравнения являлся метморфин, который вводили в дозе 200 мг/кг. Бетулин использовали в дозах 0,5, 1,5 и 4,5 мг/кг. Исследуемый препарат и метморфин начинали вводить с 10-х суток эксперимента в течение 15 сут. Вещества вводили один раз в день в указанных дозах в строго установленное время в течение 15 дней в объеме 1 мл. В качестве плацебо была использована 1 %-ная крахмальная взвесь. Дозы для введения рассчитывали на основании последних данных массы тела животных. Осмотр каждого животного проводили ежедневно один раз в день. Кроме регистрации глюкозы, в крови регистрировали общий холестерин и триглицериды. Также осуществляли тест толерантности к глюкозе (ГТТ) и по окончании эксперимента проводили гистологическое исследование поджелудочной железы.

Результаты. Применение препарата сравнения — метморфин в дозе 200 мг/кг приводило к статистически значимому снижению концентрации глюкозы в периферической крови по отношению к группе контроль в среднем на 42 %. Как показал ГТТ, бетулин нормализовал углеводный обмен на уровне метморфина. Известно, что при воздействии стрептозотоцина на эндокриноциты панкреатических островков происходит некроз клеток, воспалительная инфильтрация в этих участках, вследствие чего снижается диаметр островков Лангерганса. У животных, получавших исследуемый препарат бетулин в дозах 4,5, 1,5 и 0,5 мг/кг регистрировали дистрофические изменения инсулярного аппарата разной степени выраженности. На фоне применения бетулина в дозе 4,5 мг/кг наблюдали слабо выраженные дистрофические изменения инсулярных островков, а в дозе 1,5 мг/кг регистрировали очаговые минимальные изменения

Выводы. На представленной нами экспериментальной модели бетулин по фармакологическому действию в отношении инсуляторного аппарата превосшел препарат сравнения — метморфин. Полученные данные свидетельствуют о наличии дозозависимости — с уменьшением дозы препарата увеличивается цитотоксический эффект.

Фармакологическая активность препарата суберин при экспериментальном циррозе

Г. И. Дьячук, А. В. Ковшин, С. Н. Прошин

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Целью данного исследования являлось определение специфической активности нового препарата суберин при систематическом введении в экспериментальных дозах самцам лабораторных крыс линии Sprague Dawley при экспериментальном моделировании цирроза печени в течение 31 дня в дозах 5, 10 и 15 мг/кг.

Методы. Для получения экспериментального цирроза животных внутривентрикулярно вводили 50 %-ный раствор четыреххлористого углерода в растительном масле в дозе 1 мл/кг (введение осуществлялось в 1-й, 4-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й, 24-й, 28-й дни эксперимента). Длительность эксперимента составляла 31 день. Для контроля динамики патологии осуществляли забор крови из хвостовой вены крысы с помощью катетера на 20-е сутки экспериментального цирроза с последующим определением АЛТ, АСТ, билирубина и щелочной фосфатазы. Исследуемым препаратом является суберин. В качестве препарата сравнения использовали карсил («Софарма», Болгария) дозе 18 мг/кг

Результаты. Во всех исследуемых группах животных, подвергшихся воздействию четыреххлористого углерода (контрольная, цирроз + бетулин, цирроз + карсил) происходило увеличение активности трансаминаз и уровня билирубина, что свидетельствует о равномерном развитии патологии печени, соответствующей циррозу печени. Однако у крыс, получавших суберин в дозе 15 мг/кг, к 31-м суткам эксперимента, было зарегистрировано выраженное снижение активности АЛТ в сыворотке крови, что в среднем составило $159,3 \pm 16,9$ Е/л, тогда как в контрольной группе (цирроз без применения препарата) активность АЛТ в среднем составляла $217,6 \pm 10,2$ Е/л ($p < 0,05$, t -критерий Стьюдента). Активность АЛТ в сыворотке крови крыс, получавших препарат карсил, составила $188,2 \pm 15,3$ Е/л. При этом у животных, получавших суберин в дозе 15 мг/кг, к 31-м суткам эксперимента было обнаружено значимое снижение щелочной фосфатазы — $388,1 \pm 38,3$ Е/л. У контрольных крыс в сыворотке крови этот показатель в среднем был выявлен на уровне $648,0 \pm 26,9$ Е/л ($p < 0,05$)

Выводы. Показатель активности щелочной фосфатазы отражает функциональную активность желчных протоков и процесс эвакуации желчи. Таким образом, можно предположить, что препарат суберин способствует эвакуации желчи за счет снижения тонуса желчных протоков, стимуляции сократительной функции желчного пузыря и, как следствие, снижению давления в гепатобилиарной системе.

Дыхательная активность митохондрий головного мозга на фоне действия металлокомплексных соединений

А. В. Евсеев¹, М. А. Евсеева¹, Э. А. Парфёнов², В. А. Правдивцев¹, Д. В. Сосин¹

¹ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск;

²НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического центра РАМН, Москва

Цель. Изучить влияние нового перспективного антигипоксанта — вещества pQ1104 (комплексное соединение цинка и N-ацетил-L-цистеина) — на процессы окисления и фосфорилирования в митохондриях головного мозга.

Методы. Опыты проведены на крысах-самцах линии Wistar. Процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях

изучали полярографическим методом. За 60 мин до декапитации крысам в/б вводили вещество pQ1104 в дозе 10, 25 и 50 мг/кг. Митохондрии выделяли методом дифференциального центрифугирования. Регистрировали начальную скорость дыхания V_0 — поглощение кислорода при окислении глутамата; скорость потребления кислорода после добавки АДФ — V_3 ; скорость окисления после фосфорилирования — V_4 ; скорость разобщенного дыхания — $V_{\text{днф}}$. Рассчитывали показатели сопряжения окисления и фосфорилирования: дыхательный контроль по Ларди; дыхательный контроль по Чансу; коэффициент АДФ/ДО; стимуляцию дыхания 2,4-динитрофенолом; скорость фосфорилирования добавки АДФ; способность мембран митохондрий сохранять энергетический потенциал (V_0/V_4). Все результаты обработаны статистически.

Результаты. Введение вещества pQ1104 в дозе 25 и, особенно, в дозе 50 мг/кг значительно ослабляет дыхание митохондрий. Так, в дозе 50 мг/кг скорость V_0 снижалась на 44,6%; скорость V_3 уменьшалась на 48,2%; скорость V_4 — на 32,5%, а скорость $V_{\text{днф}}$ — на 43,9%. Величина ДКЛ оставалась на исходном уровне; ДКЧ снижался всего на 14,6%. Продукция АТФ уменьшалась более чем в 2 раза. Коэффициенты АДФ/ДО и ДНФ уменьшались на 25,6 и 17,3%. Показатель энергетического потенциала мембран V_0/V_4 составил 0,70.

Выводы. Изученное комплексное соединение — вещество pQ1104 способно напрямую угнетать интенсивность энергосинтетических процессов в клетках головного мозга. Наиболее вероятный механизм защитного действия комплексного соединения pQ1104 реализуется на уровне митохондриального компартмента посредством обратимого уменьшения скорости протекания окислительных реакций в дыхательной цепи, что при развитии острой гипоксии оптимизирует расходование O_2 и окисляемых биологических субстратов. Полученные данные свидетельствуют о наличии у вещества pQ1104 нейропротективного действия, обеспечивающего поддержание устойчивой деятельности митохондрий нейронов в условиях острого дефицита кислорода.

Изучение нейропротективных свойств низкосиалированного рекомбинантного эритропоэтина, включенного в наночастицы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот на модели геморрагического инсульта

О. С. Елизарова, С. А. Литвинова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Целью исследования явилось изучение эффектов низкосиалированного рекомбинантного эритропоэтина человека (нсРЭЧ), включенного в наночастицы (НЧ) из сополимера молочной и гликолевой кислот [poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA] в сравнении с нативным нсРЭЧ на модели геморрагического инсульта (ГИ), вызванного интрацеребральной посттравматической гематомой (ИПГ).

В исследовании были использованы нсРЭЧ (ООО «Протеиновый контур», С.-Петербург) и PLGA НЧ (ООО «НПК «Наносистема», Москва) размером в среднем $90,09 \pm 0,4567$ нм. При включении нсРЭЧ в состав PLGA НЧ степень его сорбции составила 81,5%. ГИ в головном мозге крыс моделировали путем создания ИПГ в области внутренней капсулы. Растворы нсРЭЧ и нсРЭЧ, сорбированного на PLGA НЧ вводили крысам внутривенно (в/в) в дозе 0,05 мг/кг через 3, 24 и 48 ч после операции. Динамику ГИ и эффект веществ исследовали в течение 7 дней. Оценивали выживаемость крыс, неврологический статус по шкале Stroke-index McGrow. Для изучения процессов обучения и памяти использовался условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) в установке Passive avoidance фирмы Lafayette Instrument Co. (США).

На модели ГИ показана способность нсРЭЧ, сорбированного на PLGA НЧ предотвращать гибель животных: в группе крыс с ИПГ, получавших нсРЭЧ на PLGA НЧ к 7-м суткам выжило на 37,8% больше, чем в контрольной группе с ИПГ и на 25,2% больше, чем в группе крыс с ИПГ, получавших нсРЭЧ. Тяжелые неврологические нарушения (маневные движения, парезы, параличи) в контрольной группе с ИПГ и группе, получавшей нсРЭЧ развивались у 50% и 20% крыс соответственно, а в группе животных с ИПГ, получавших нсРЭЧ на PLGA НЧ отмечено статистически

достоверное уменьшение количества животных с неврологическим дефицитом до 7,14%. Изучение влияния веществ на обучение УРПИ показало, что при воспроизведении рефлекса в группе крыс с ИПГ только 50% помнили об ударе током, получавших нсРЭЧ — 87,5%, а в группе животных с ИПГ, получавших нсРЭЧ на PLGA НЧ количество животных, не зашедших в темную «опасную» камеру составляло 100%.

Низкосиалированный рекомбинантный эритропоэтин человека, включенный в состав PLGA НЧ при внутривенном введении корректировал состояние и поведение животных, уменьшая неврологический дефицит, гибель и улучшая обучение и память у крыс после ГИ. На фоне нсРЭЧ статистически достоверных изменений в поведении и состоянии крыс с ИПГ не выявлено.

Влияние пектата кальция на микрофлору желудочно-кишечного тракта *in vitro*

Л. А. Ефимова¹, С. Г. Крылова¹,

Е. П. Красноженов², Ю. С. Хотимченко³

¹ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Томск;

³Школа биомедицины, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Цель. Изучение влияния некрахмального полисахарида пектата кальция на рост и колонизацию нормальной и патогенной микрофлоры *in vitro*.

Методы. Было исследовано пребиотическое и бактериостатическое действие пектата кальция — низкоэтерифицированного пектина, полученного из коммерческого цитрусового высокоэтерифицированного пектина (Copenhagen Pectin A/S, Дания). В качестве тест-объектов использовались штаммы: *Escherichia coli* (непатогенный), *Candida albicans*, *Helicobacter pylori*, *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus plantarum*. Для посева были взяты суточные культуры микроорганизмов, к звески которых был добавлен стерильный физиологический раствор (контрольные пробирки) или раствор пектата кальция (на физиологическом растворе) в концентрации 2 и 4%, затем взвесь высевалась на стандартные питательные среды в соответствии с условиями роста каждой из культур. Количество выросших колоний в чашке Петри или пробирке подсчитывали стандартными методами (через 4–48 ч). Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни ($P < 0,05$).

Результаты. Выявлено повышение количества колоний *E. coli* в чашке Петри, наиболее выраженное при использовании полисахарида в концентрации 2% через 48 ч инкубации. Стимулирующее действие пектата кальция (2%) на рост колоний бифидобактерий показано при использовании культуры в концентрациях 5000 и 500 микробных тел/мл через 48 ч экспозиции: количество колоний возросло в 2 раза. Добавление 2% раствора полисахарида в пробирки с кратными разведениями лактобактерий также приводило к стимуляции роста штамма в концентрации 5 микробных тел через 24 ч экспозиции. Бактериостатическое действие полисахарида (4%) проявилось в снижении количества выросших колоний *Candida albicans* в 1,7 раза. Добавление пектата кальция (4%) приводило к снижению числа колоний *H. pylori* в 11 раз относительно контрольных значений.

Выводы. 1. Пектат кальция в концентрации 2% обладает пребиотическим действием в отношении штаммов *Escherichia coli*, *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus plantarum*. 2. Пектат кальция оказывает бактериостатический эффект на культуры *Candida albicans* и *Helicobacter pylori*.

Метод ДНК-комет в системе оценки безопасности лекарственных средств

А. К. Жанатаев, А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Оценка генетической безопасности фармакологических средств является обязательной составной частью в системе доклинического изучения их безопасности. Расширение представлений о механизмах генотоксических повреждений, их непосредствен-

ных и отдаленных последствиях, роли в возникновении и развитии ненаследственных патологий и патологических состояний определяют необходимость совершенствования существующей методологии оценки генетической безопасности фармакологических средств с целью минимизации рисков их применения. На современном этапе все больше сведений указывают на самостоятельную патогенетическую роль первичных ДНК-повреждений. Их значимость отмечается не только в механизмах мутагенеза и канцерогенеза, но и в нарушениях пролиферации, дифференцировки и гибели клеток, т.е. процессов, лежащих в основе развития патологий любого генеза. Указанное определяет актуальность внедрения в систему оценки безопасности лекарственных средств методов оценки ДНК-повреждений. Целью настоящей работы явилось рассмотрение принципа и процедуры выполнения метода ДНК-комет, его применимости и значимости для экспертной оценки генотоксичности и прогноза мутагенности и канцерогенности в системе оценки безопасности лекарственных средств.

Методы. Анализ литературных данных и данных собственных исследований.

Из имеющихся на сегодняшний день в арсенале генотоксикологии методов для решения обозначенных выше задач наиболее перспективным представляется метод гель-электрофореза отдельных клеток или метод ДНК-комет. Преимуществами метода является высокая чувствительность, дифференцированная оценка ДНК-повреждений на уровне отдельных клеток, минимальное количество материала для исследования, применимость к любым типам клеток, содержащим ДНК, приемлемая стоимость и пропускная способность. Применение метода позволяет решить одну из важнейших задач — оценку генотоксичности во «вторичных» тканях. На сегодняшний день специалистами в области генотоксикологии выработано единое мнение о необходимости включения метода ДНК-комет в качестве индикаторного теста в систему экспертной оценки генотоксичности *in vitro* и *in vivo*.

В докладе будут освещены методические и методологические особенности проведения метода, рассмотрены научные достижения, полученные с использованием метода, а также обсуждены перспективы использования метода для решения задач оценки безопасности лекарственных средств.

Рациональность назначения лекарств при внебольничной пневмонии пожилым больным с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

А. К. Жанбаева, У. М. Тилекеева

Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек

Цель. Изучить назначение лекарственных средств (ЛС) пожилым с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией при внебольничной пневмонии в условиях стационара.

Методы. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ. Выкопировка данных историй 163 больных (женщин 99, мужчин 64) в возрасте 65 – 80 лет.

Результаты. У всех больных внебольничная пневмония протекала на фоне двух и более сопутствующих заболеваний, таких как ХОБЛ (57,6 %), эмфизема легких (46 %), диффузный пневмосклероз (46 %); ГБ (50,9 %) КБС, атеросклероз аорты, мозговых и коронарных сосудов (31,2 %); болезни ЖКТ (20,2 %); дисциркуляторная энцефалопатия (9,8 %); СД (6,7 %); последствия перенесенного инсульта (2,3 %) и другие.

Изучение листов назначений выявило, что 163 больным число назначенных ЛС в сумме составило 1426, из них парентерально вводили 645. Лекарственная нагрузка на одного пациента составила 8,7 ЛС, из них парентерально вводили 3,9 ЛС. От 1 до 5 ЛС получали 6 % больных, 6 – 10 — 75 % и 11 – 15 препаратов 19 %. Количественная оценка используемых ЛС по фармакотерапевтическим группам показала следующее: кардиотропные составили 22,5 %; 15,5 % — противомикробные, 10,2 % бронхолитики, 8,1 муколитики, 43 % другие, включающие витамины, противовоспалительные, диуретики, ноотропы, электролиты, антиоксиданты и другие.

Анализ назначения антибактериальных ЛС показал, что в общей структуре они составили 15,5 %, в виде монотерапии назначены в 55,2 %, комбинировали у 37,4 % больных. Ступенчатая те-

рапия применена только лишь в 7,36 %. Препаратом выбора явился цефтриаксон, который был назначен 53,6 % пациентов.

Изучение рациональности взаимодействия выявило, нерациональные сочетания АБП с пентоксифиллином (20,2 %), фуросемид (16,5 %), которое ведет к увеличению риска кровотечения.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о нерациональном использовании ЛС, в виде полипрагмазии, широкого использования ЛС с недоказанной эффективностью, необоснованного по показаниям назначения, крайне малое число использования ступенчатой терапии. Следует особо указать, что в большинстве случаев не учитываются факторы, обусловленные возрастом пациентов, что снижает эффективность и безопасность фармакотерапии, а также повышает стоимость лечения.

О новом побочном действии калийсберегающих диуретиков

А. Ю. Жариков, В. В. Лампатов

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Цель. Изучить влияние амилорида на течение экспериментальной мочекаменной болезни.

Методы. Эксперименты проведены на 25 самцах крыс линии Wistar, которые были разделены на 2 группы: контрольная (15 крыс) и опытная (10 крыс). Моделирование экспериментальной мочекаменной болезни в обеих группах осуществлялось согласно общепринятой этиленгликолевой модели в течение 6 недель. Амилорид вводился крысам опытной группы, начиная с 4-й недели, на протяжении последующих 3 недель подкожно в дозе 500 мкг/кг. Для контроля функции почек каждые 7 дней в моче определялась концентрация ионов оксалата, а также измерялась активность маркерных ферментов повреждения почечного эпителия: лактатдегидрогеназы, г-глутамилтрансферазы, N-ацетил-D-глюкозаминидазы. В конце опыта крысы декапитурировались, после чего на срезах почек гистохимическим методом Косса идентифицировались кальциевые депозиты и определялось их количество и размер. Статистическая обработка результатов проводилась по методу парных сравнений с использованием критерия Манна – Уитни.

Результаты. Проведенные эксперименты показали, что на фоне применения амилорида наблюдались отчетливые признаки снижения мочевой концентрации оксалат-иона с 0,7 – 0,9 мг/мл в период моделирования заболевания до 0,4 – 0,5 мг/мл во время ведения препарата, что можно было расценивать в качестве положительного прогностического признака лечения мочекаменной болезни, поскольку в контрольной группе концентрация оксалата в моче в течение всего опыта находилась на стабильно высоком уровне. Однако оказалось, что, несмотря на длительное применение диуретика, активность всех трех маркерных ферментов повреждения почечных тканей у крыс опытной группы не снижалась, а сохранялась неизменной на протяжении всего эксперимента. Наконец, по результатам морфометрического исследования было установлено, что у крыс, получавших амилорид, происходило увеличение количества кальциевых депозитов в 1,9 раза относительно контроля заболевания ($27,4 \pm 3,22$ до $53,0 \pm 4,48$ в поле зрения; $p < 0,001$).

Выводы. Длительное введение амилорида при экспериментальной мочекаменной болезни сопровождается увеличением количества кальциевых депозитов в почках, что указывает на возможное пролитогенное действие калийсберегающих диуретиков.

Влияние глибенкламида на уровень стабильных метаболитов азота при ишемическом преколонизировании тонкого кишечника

Н. И. Жернакова¹, С. А. Алехин², Л. В. Иванова², Д. И. Колмыков², Е. В. Курмишова²

¹ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск;

²Белгородский государственный университет, Белгород

Цель. Изучение влияния глибенкламида на уровень стабильных метаболитов оксида азота при глубокой ишемии тонкого ки-

шечника, после эпизода 30-минутной реперфузии, в условиях ишемического прекодиционирования.

Методы. Эксперимент выполнен на самках белых крыс линии Wistar одного возраста массой 250–280 г, распределенных на 3 группы по 20 животных в каждой (контрольная, группа с прямым ишемическим прекодиционированием (ИПК), группа с введением глибенкламида на фоне ИПК). В контрольной группе воспроизводили глубокую ишемию кишечника пережатием мезентериальной артерии на 30 мин с последующей 30-минутной реперфузией. ИПК воспроизводили 10-минутной пережатием мезентериальной артерии на 30 мин до глубокой ишемии. Уровень стабильных метаболитов оксида азота определяли при помощи реактива Грисса после восстановления нитратов в нитриты и измеряли в мкмоль/дл. Глибенкламид вводили в дозировке 5 мг/кг за 1 ч до прекодиционирования внутрибрюшинно.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что исходные показатели стабильных метаболитов оксида азота находились на уровне $0,728 \pm 0,046$ мкмоль/дл. При 30 минутной ишемии уровень стабильных метаболитов оксида азота повышался до $1,607 \pm 0,126$ мкмоль/дл, с последующим падением до $0,692 \pm 0,103$ мкмоль/дл при реперфузии. При действии ИПК уровень стабильных метаболитов оксида азота повышается до $1,536 \pm 0,119$ мкмоль/дл после 30-минутного эпизода ишемии, после 30-минутной реперфузии снижается до $1,091 \pm 0,106$ мкмоль/дл. При введении глибенкламида за 30 мин до прямого ишемического прекодиционирования уровень стабильных метаболитов азота повышается до $1,640 \pm 0,247$ мкмоль/дл после длительной ишемии и снижается до уровня $0,712 \pm 0,167$ мкмоль/дл.

Выводы. На основании полученных данных можно сделать вывод о вовлеченности системы оксида азота в механизмы защиты тканей тонкого кишечника при ИПК и отмене его действия в отношении уровня стабильных метаболитов оксида азота при применении глибенкламида в дозировке 5 мг/кг.

Влияние препаратов Магнерот и Лаеннек на репаративную регенерацию кожи

Н. Ю. Жидоморов, Т. В. Суракова

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Иваново

Цель. Изучение репаративных возможностей препаратов «Магнерот» и «Лаеннек».

Методы. Исследование выполнено на 50 беспородных крысах-самках массой тела 180–250 г. Использовались модели травматического и ожогового поражений кожи с последующим внутрибрюшинным введением изучаемых веществ 5 раз в неделю до эпителизации раны. Обе модели воспроизводились после депиляции на коже спины в межлопаточной области. Травматическая модель предполагала полнослойное удаление кожного лоскута размером $1,5 \times 1,5$ см. Ожоговая — прикладывание к ограниченному деревянным трафаретом круглому участку кожи диаметром 1,5 см тонкостенной резиновой емкости с водой, разогретой до температуры 90°C , на 30 с (предварительные испытания показали, что данная методика позволяет воспроизводить стандартный по размеру и глубине ожог III степени). В качестве контроля использовали физиологический раствор хлористого натрия и раствор «Солкосерил» (препарат сравнения). Через 30 дней проводилось гистологическое изучение регенерата.

Результаты. Завершение эпителизации (сутки). Травматическая рана: контроль — $19,0 \pm 2,16$, солкосерил — $17,7 \pm 0,58$, магнерот — $16,3 \pm 1,50$, лаеннек — $16,5 \pm 1,00$. Ожоговая рана: контроль — $23,7 \pm 1,11$, солкосерил — $18,2 \pm 2,77$, магнерот — $22,3 \pm 1,21$, лаеннек — $20,3 \pm 2,34$. Исследование морфологических особенностей кожного регенерата при применении как магнерота, так и лаеннека дало улучшение качества регенерата по сравнению с контролем. Результаты назначения магнерота на обеих моделях проявились в появлении выпячиваний на базальном слое эпидермиса, уменьшении плотности и повышению извитости коллагеновых волокон, лучшему развитию эластических волокон. Прием лаеннека также привел к разрыхлению коллагеновых во-

локон, увеличению количества и разветвленности эластических волокон. Кроме того, у краевой зоны рубца отмечалось формирование волосяных фолликулов. Таким образом, склеротические изменения соединительной ткани в зоне повреждения у опытных животных оказались выраженными в меньшей степени, чем в контроле. Развитие волосяных фолликулов и эластических волокон под действием лаеннека или магнерота оказались выраженными больше, чем при приеме препарата сравнения.

Выводы. 1. Стимулирующее воздействие лаеннека на регенерацию кожи, давно используемое в клинике, получило экспериментальное подтверждение. 2. Применение магнерота положительно отражается на течении восстановительного процесса в кожном регенерате.

Фармакоэкономический анализ отдельных генериков амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией

А. Н. Журавлева, Н. Б. Сидоренкова, А. В. Манукян

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Барнаул

Целью исследования явилось изучение фармакоэкономического анализа отдельных генериков амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

В исследование было включено 69 пациентов в возрасте $46,3 \pm 4,3$ лет с АГ 1–2 степени высокого риска (ВНОК, 2008). После отмычного периода пациентов рандомизировали на три группы, в которых были назначены норваск («Pfizer», США), тенокс («KRKA, Словения») и калчек («IPCA Laboratories Ltd.», Индия) в дозе 5–10 мг однократно в сутки. Исходно и через 4 недели монотерапии проводили суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию, транскраниальную доплерографию средней мозговой артерии. Фармакоэкономический анализ был проведен методом «стоимость/эффективность» по формуле: $CER = C/Ef$.

Через 4 недели монотерапии среднесуточное артериальное давление (АД) при использовании норваска достоверно снизилось на 15,4 %, тенокса на 14,8 %, калчека на 14,3 %. Средняя суточная доза норваска составила 7,5 мг, тенокса 8,1 мг, калчека 9,3 мг. Учитывая стоимость упаковки была рассчитана стоимость 4-недельной монотерапии препаратами амлодипина. Наибольшая цена лечения была в группе норваска, наименьшая — калчека. С учетом полученных показателей стоимости лечения, а также величины снижения АД были рассчитаны коэффициенты «стоимость/эффективность». В среднем по группам наибольшее значение коэффициента «стоимость/эффективность» было характерно для норваска, наименьшее для калчека. С учетом сопоставимой гипотензивной эффективности нами были использованы дополнительные показатели, отражающие влияние препаратов на суточный профиль АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также показатели церебрального кровотока. Анализ клинико-фармакологической эффективности изученных препаратов позволил выявить статистически значимые отличия между норваском, теноксом и калчеком по влиянию на индекс времени систолического и диастолического АД, суточный индекс диастолического АД и ЧСС при сопоставимом достоверном изменении индексов пульсаторности и резистентности. В связи с этим, был рассчитан интегративный коэффициент «стоимость/эффективность» как сумма коэффициентов «стоимость/эффективность» по выбранным показателям, соотнесенная к 3, который составил для норваска — 35,6, тенокса — 28,5, калчека — 29,3.

Таким образом из выбранных для фармакоэкономического анализа препаратов амлодипина, наиболее затратным является норваск. Среди изученных препаратов амлодипина тенокс имеет преимущества по суммарному фармакоэкономическому показателю.

Доклинические аспекты разработки нового экспериментального образца пробиотического гепатопротективного препарата и клинические предпосылки к его применению

Н. А. Забокрицкий

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург; Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

Цель. Экспериментально оценить степень выраженности гепатопротекторных свойств у различных штаммов бактерий рода *Bacillus*, при доклиническом моделировании острого токсического поражения печени на лабораторных животных.

Методы. В работе использовали аэробные спорообразующие бактерии *B. subtilis* (ВКПМ № В-9906), *B. subtilis* (ВКПМ № В-9907), *B. subtilis* (ВКПМ № В-9908) и *B. subtilis* (ВКПМ № В-9909). Исследования проводили на 80 беспородных белых мышах массой 18,0–22,0 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Воспроизведение острого токсического гепатита у подопытных животных (100 белых мышей) осуществляли путем однократного внутрибрюшинного введения четыреххлористого углерода в дозе, соответствующей LD_{50} (0,02 мг/см³). После формирования экспериментального острого гепатита (через 3 сут после введения четыреххлористого углерода), микробные культуры исследуемых штаммов в виде бактериальных суспензий с концентрацией 10^6 КОЕ в объеме 0,3 см³ (одна разовая доза для человека, в перерасчете на вес животного) вводили белым мышам (группы I–IV) внутримышечно с помощью металлического зонда ежедневно в течение 14 сут. Контрольную группу (V) составляли животные, которым аналогичным способом вводили физиологический раствор.

Результаты. Полученные экспериментальные данные показали, что выживаемость животных во всех подопытных группах животных была выше, чем в контрольной группе. Так, в I группе подопытных животных введение бактериальной культуры штамма *B. subtilis* (В-9906) обусловило наиболее высокую выживаемость белых мышей — $77,3 \pm 1,2\%$, что выше данного показателя в контрольной группе на 33,4%. Выживаемость белых мышей в группах II–IV была сравнительно ниже и не превышала 12,4–18,5% при сравнении с контрольной группой подопытных животных.

Выводы. Таким образом, в результате проведенных экспериментальных исследований был выбран штамм пробиотических спорообразующих бактерий — *B. subtilis* (ВКПМ № В-9906), обеспечивающий наибольшую выживаемость белых мышей, и, следовательно, обладающий наибольшей гепатопротекторной эффективностью при моделировании острого токсического поражения печени, что определяет предпосылки к перспективному его применению в клинической практике.

Исследование проникновения афобазола в плаценту и ткани эмбрионов и его влияние на биохимический состав амниотической жидкости и сыворотки крови крыс, получавших препарат в период беременности

В. В. Забродина, Е. Д. Шредер,
О. В. Шредер, А. Д. Дурнев

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Оценка биодоступности афобазола в ткани плацент и эмбрионов и его влияние на биохимический состав амниотической жидкости и сыворотки крови крыс, получавших препарат в период беременности.

Методы. В исследовании использовали самок беспородных белых крыс весом 200–250 г. В первой серии экспериментов беременных самок ($n = 16$) на 14 день беременности обрабатывали афобазолом в дозе 100 мг/кг и через 15 и 40 мин определяли содержание афобазола в тканях эмбрионов и плацент методом ВЭЖХ. Во второй — самкам ($n = 30$) вводили афобазол *per os* с 1-го по 20-й день беременности в дозах 1, 10 и 100 мг/кг. На 20-й день беременности крыс забивали, производили взятие крови и

амниотической жидкости для анализа биохимического состава на анализаторе Chem Well 2910 (Combi).

Результаты. Анализ распределения афобазола в системе плацента-плод показал, что максимальный уровень концентрации афобазола в тканях плацент (3,46 мкг/г) и эмбрионов (1,71 мкг/г) достигается через 15 мин после его введения *per os* беременным крысам. Через 40 мин после введения препарата отмечено снижение его концентрации в плаценте до 1,70 мкг/г, а в тканях эмбрионов до 0,79 мкг/г. В результате биохимических исследований было установлено, что афобазол, во всех использованных дозах, значительно повышает концентрации общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина ЛПНП, общего холестерина и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови беременных крыс. В дозах 1 и 10 мг/кг афобазол повышает содержание общего билирубина, прямого билирубина и триглицеридов. В дозе 100 мг/кг зарегистрировано значимое повышение концентрации мочевины, холестерина ЛПВП. В амниотической жидкости крыс афобазол в дозах 1 и 10 мг/кг значительно снижал содержание альбумина, прямого билирубина, глюкозы, и повышал уровень креатинина и активность щелочной фосфатазы. В дозах 1 и 100 мг/кг афобазол значительно снижает концентрации общих липидов, активности АСТ. Было отмечено дозозависимое действие афобазола на биохимический состав амниотической жидкости. В частности, это касается активности АЛТ (снижение в дозе 1 мг/кг, повышение в дозе 100 мг/кг), активности АСТ (снижение в дозе 1 и 100 мг/кг, повышение в дозе 10 мг/кг), активности креатинкиназы (снижение в дозе 1 мг/кг, повышение в дозе 10 и 100 мг/кг).

Выводы. Афобазол обладает высокой способностью проникновения в эмбриональные и плацентарные ткани и вызывает дозозависимые изменения биохимического состава сыворотки крови и амниотической жидкости крыс.

Верификация информации из международных баз данных по структуре и фармакологической активности химических соединений

О. В. Загребельная, Р. А. Литвинов, Н. И. Чепляева

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Создание верифицированного набора данных по структуре и уровню активности известных ингибиторов ДПП-4 на основе информации, полученной из международных поисковых систем по фармакологически активным химическим соединениям.

Методы. Информация об известных ингибиторах ДПП-4 была получена из международной поисковой системы по фармакологически активным соединениям Prous Science Integrity 17 апреля 2008 года [<http://www.prous.com/integrity/>] и дополнена данными из аналогичной системы Thomson Reuters Integrity 01 мая 2011 года [<http://integrity.thomson-pharma.com>]. Основные данные о структуре и свойствах соединений были введены в память компьютера с помощью стандартных программ ввода химической информации.

Результаты. Структурные формулы из наборов данных от Thomson Reuters и Prous Science были приведены к стандартному виду и проверены на наличие ошибок. Индекс CAS соединения, его терапевтическая группа, показания, механизмы действия и названия вещества (систематическое, торговые, международное непатентуемое, лабораторные) при вводе сверялись с исходными строковыми полями оригинальных dos-файлов. Проверенные наборы были объединены, с исключением дублей структур и дополнением имеющейся информации. Полученный верифицированный набор данных был дополнен полуколичественной экспертной оценкой уровня активности соединений. Референсными значениями уровня активности служила активность таких известных антидиабетических препаратов, ингибиторов ДПП-4, как ситаглиптин, алоглиптин, саксаглиптин и вилдаглиптин. Соединения, превосходящие по уровню ДПП-4 ингибирующей активности известные препараты, получали характеристику «очень высоко активные». Соединения, имеющие уровень ингибирующей активности, сопоставимый с известными препаратами, получали характеристику «высоко активные». Соединения, которые в эксперименте показывали активность несколько ниже, чем у известных препаратов,

получали характеристику «умеренно активные». Соединения, по которым не имелось количественных данных об активности, получили характеристику «активные».

Выводы. В результате выполненной работы сформирован достоверный набор данных по структуре и уровню активности 1346 исследованных мировым научным сообществом ингибиторов ДПП-4, который в дальнейшем будет использован для создания специализированной базы данных, QSAR-анализа и поиска *in silico* новых высокоактивных веществ.

Сравнительная антифунгальная активность препаратов элементарной серы в микронизированном и наноразмерном состояниях

Р. М. Зайнитдинова², Ю. А. Медведев¹,
Н. А. Муфазалова¹, И. А. Массалимов²,
А. Г. Мустафин²

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Уфа;

²ГОУ ВПО «Башкирский государственный университет», Уфа

Одной из важнейших проблем фармакологии является разработка методов снижения концентрации в лекарственном препарате действующего вещества без уменьшения его эффективности. В значительной мере эта проблема решается применением нанотехнологий, так как вещества в наноформе имеют свойства, отличные от свойств веществ в макродисперсной форме, и, как правило, обладают значительно большей биологической активностью. В связи с этим предлагается применение в качестве антифунгального средства хорошо известной серы в наноразмерном состоянии.

Фунгицидные свойства разных концентраций элементарной серы микронных размеров (микронная сера) — МС (средний размер частиц 8 мкм) и наночастиц серы — НС (средний размер частиц 25 нм) исследовались в отношении возбудителей дерматофитий (возбудитель зооантропонозной трихофитии *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulosum*) и оппортунистических микозов (возбудители кандидоза *Candida albicans*, аспергиллеза *Aspergillus niger*, пенициллез — *Penicillium notatum*). Фунгицидность определялась учетом полной задержки роста тест-культур грибов клинических штаммов на агаризованной среде Сабуро, содержащей НС и МС (50 % дисперсии в медицинском этиловом спирте) в конечных концентрациях от 1 до 500 мг/мл при наличии роста грибов в контрольных образцах среды (среда Сабуро с 10 % этилового спирта) после инкубации в термостате при 28 °С в течение 30 дней.

Полная задержка роста грибов отмечена при содержании в питательной среде: для *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulosum* — НС — 8–10 мг/мл (МС 150–200 мг/мл), *Candida albicans* — НС — 20–30 мг/мл (МС 400–450 мг/мл), *Aspergillus niger* — НС — 20–30 мг/мл (МС 200–250 мг/мл), *Penicillium notatum* — НС — 10–20 (МС — 200–250 мг/мл).

Можно заключить, что антифунгальная активность элементарной серы в виде НС значительно (в 12–16 раз) превосходит такую у МС, что может быть использовано при получении лекарственных средств терапии микотических инфекций.

Обнаружение атипичной структурной детерминанты антиоксидантной активности с использованием модифицированного протокола теста обесцвечивания ABTS-радикала

В. Г. Зайцев^{1,2}, Е. Н. Шматова¹, И. Н. Тюренков¹,
А. А. Озеров¹, О. В. Островский¹, А. Ф. Янкова¹,
С. М. Кавеленова¹

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград;

²Волгоградский государственный университет, Волгоград

Целью работы было оценить возможность наличия антиоксидантной активности (АОА) у соединений, лишенных типичных фармакоформных групп, с помощью специально разработанного протокола теста обесцвечивания ABTS-радикала для тестирования гидрофильных и гидрофобных антиоксидантов (АО) в идентичных условиях.

АОА, основанную на перехвате свободных радикалов, определяли с использованием собственной модификации теста обесцвечивания ABTS-радикала; АОА, связанную с одноэлектронным переносом, — по восстановлению фосфорномолибденовой кислоты (ФМК). Наличие биологически релевантной АОА подтверждали по ингибированию перекисного гемолиза эритроцитов, индуцированному реактивом Фентона на основе солей меди.

Было синтезировано и протестировано 21 производное азотистых оснований, ни одно из которых не содержало типичных для АО фармакоформных групп (доноры водорода, восстанавливающие, металл-хелатирующие). Ни для одного из протестированных соединений наличие АОА не было предсказано ни программой компьютерного прогноза PASS, ни какой-либо из существующих QSAR-моделей для АО. В то же время, все соединения частично удовлетворяли условиям модели RAAA, предложенной El Bakkali et al. Отсутствие восстанавливающей активности у всех соединений было подтверждено отрицательным результатом теста с ФМК. Из протестированных соединений у пяти была выявлена АОА по способности обесцвечивать стабильный ABTS-радикал. Величина АОА этих веществ была не хуже таковой для галловой кислоты и дибунула. Показано, что АОА новых АО определяется структурой не азотистых оснований, а объемных заместителей. Четыре из пяти выявленных активных соединений содержали в своем составе идентичную структурную группировку, включавшую определенным образом взаиморасположенные доноры и акцепторы водородной связи и ароматическое ядро. Возможность проявления АОА в биологических системах была подтверждена способностью двух наиболее активных соединений эффективно ингибировать индуцированный перекисный гемолиз эритроцитов.

Проведенные эксперименты позволили нам обнаружить новую структурную детерминанту АОА, принципиально отличающуюся от известных на сегодняшний день фармакоформных групп.

Влияние диуретиков и повышенной гравитации на экскреторную функцию почек

Е. Н. Зайцева, А. В. Дубицев

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Самара

Цель. Выявление возможности регуляции экскреторной функции почек путем изолированного гравитационного воздействия и его комбинации с диуретиками.

Методы. Исследования проводились с использованием центрифуги ультракороткого радиуса с установленными на ней прямыми и изогнутыми клетками-пеналами для животных. Вначале было изучено влияние на экскреторную функцию почек следующих режимов гравитационного воздействия (2g, 3g, 4g) в различных позах вращения (направлении вектора центростремительного ускорения: к почкам, от почек, к голове, к хвосту животного). Эксперименты проводились на белых лабораторных крысах обоего пола на фоне внутривенного введения водной нагрузки (5 % от массы тела). Животные контрольной группы после водной нагрузки рассаживались по обменным клеткам, животные опытной группы — подвергались гравитационному воздействию в течение 10 мин, после чего также помещались в клетки для сбора мочи. В отдельных сериях экспериментов исследовали влияние диуретиков (фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг подкожно, гипотиазида в дозе 20 мг/кг внутривенно) на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина на фоне гравитационного воздействия. Животным контрольной и опытной группы вводились исследуемые препараты, опытная группа дополнительно подвергалась гравитационному воздействию. Определялся почасовой (1-й час, 2-й час, 3-й час, 21 ч) диурез, натриурез и калиурез (методом пламенной фотометрии), креатининурия (фотоэлектроколориметрически).

Результаты. В ходе экспериментов было установлено, что гравитационное воздействие 3g в позе «к почкам» значительно увеличивает почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина в 1-й час, 2-й час, за 21 ч исследования. Таким образом, данный режим оказался оптимальным для стимуляции выделительной функции почек, его мы в дальнейшем и использовали. Фуросемид на фоне гравитационного воздействия 3g в позе «к почкам» вызывает уменьшение диуреза на 3-й час и 21 ч наблюдения. При этом

в 1-й и 2-й часы резко увеличивается натриурез и калиурез. Последний остается повышенным и через 21 ч. Гипотиазид при аналогичном гравитационном воздействии приводит к существенному увеличению диуреза, натриуреза, калиуреза и креатининуриза на 3-й час и за 21 ч исследования по сравнению с эффектом диуретика без гравитации.

Выводы. Следовательно, гравитационное воздействие на почки является мощным фактором регуляции почечной экскреции. Дополнительное воздействие гравитации может существенно увеличивать фармакологический эффект диуретиков.

Экспериментальная оценка эффективности липоевой кислоты на моделях острого и хронического воспаления при пероральном и местном применении

*Л. Н. Залялютдинова, А. Я. Сабирова,
Н. М. Насыбуллина, Е. Ю. Зверева,
Р. Р. Зверев, Д. А. Насыбуллина*

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Боль, воспаление являются наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью. Несмотря на обилие препаратов из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, не прекращается поиск новых соединений с противовоспалительной активностью. Это связано с необходимостью более высокой эффективности и безопасности противовоспалительной терапии. Целью исследования явилось экспериментальное изучение противовоспалительных свойств липоевой кислоты при пероральном и местном применении.

Исследования проведены на белых нелинейных крысах с использованием следующих моделей: каррагениновый отек, фетровая гранулема, простагландиновое воспаление, ультрафиолетовая эритема, укусы корчи, пирогенальная лихорадка, адьювантный артрит. Липоевая кислота применялась в дозах от 1/200 до 1/10 LD₅₀ перорально и в виде геля. Результаты обрабатывались статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Установлено, что липоевая кислота на моделях острого и хронического воспаления обладает противовоспалительной активностью, сопоставимой с диклофенаком натрия, оказывает жаропонижающее и болеутоляющее действие. В отличие от диклофенака натрия, липоевая кислота не обладает ulcerогенным действием. Наружное применение геля с липоевой кислотой было эффективным на моделях каррагенинового отека, ультрафиолетовой эритемы и адьювантного артрита.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего клинического изучения липоевой кислоты как безопасного противовоспалительного препарата.

Изучение противовоспалительной активности новых аминокислотных комплексов лития, меди и кобальта

*Л. Н. Залялютдинова¹, Л. Р. Ульянина¹,
А. Н. Фахрутдинова¹, В. Г. Штырлин²*

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²Химический институт им. А. М. Бутлерова, Казань

Комплексы, содержащие металлы, проявляют различную биологическую активность и представляют интерес для медицины. Однако, их противовоспалительные свойства изучены недостаточно. Целью данной работы явилось изучение противовоспалительной активности новых металлокомплексов лития, меди и кобальта при различных способах введения. Соединения созданы в лаборатории координационных соединений Химического института им. А. М. Бутлерова под руководством к.х.н. доцента В. Г. Штырлина.

Эксперименты выполнены на 298 нелинейных крысах обоего пола. Острую токсичность соединений определяли по методу Беренса. Острое воспаление моделировали введением 1 % раствора каррагенина субплантарно в заднюю лапу крысы. Опытным животным за час до введения агента, вызывающего воспаление, в

кожу лапы втирали мази с новыми комплексами кобальта, меди, лития на основе вазелина, гель с аминокислотным комплексом кобальта или вводили аминокислотный комплекс лития внутривенно в различных дозах (от 1/100 до 1/10 от средне-смертельной дозы). В качестве препаратов сравнения использовали гель с диклофенаком и субстанцию диклофенака-натрия. Выраженность отека оценивали онкометрически через три часа после введения каррагенина. Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Установлено, что исследуемые соединения относятся к малотоксичным и умеренно-токсичным согласно классификации К. К. Сидорова. Результаты экспериментов свидетельствуют, что мази с комплексными соединениями кобальта, лития достоверно не влияли на выраженность острого отека, тогда как гель с новым соединением кобальта подавлял развитие отека на 49,3 %, мази с аминокислотными комплексами меди — на 37 – 47 %. Показана противовоспалительная активность аминокислотного комплекса лития при парентеральном применении. Препарат в различных дозах подавлял развитие отека на 30 – 66,2 %.

Таким образом, впервые выявлена противовоспалительная активность нового аминокислотного комплекса кобальта при местном применении в виде геля и умеренная противовоспалительная активность соединений меди в виде мазей, а также противовоспалительная активность аминокислотного комплекса лития при парентеральном введении на модели экссудативного воспаления. Различия в противовоспалительной эффективности геля и мази с аминокислотным комплексом кобальта могут быть обусловлены особенностями растворимости в мазевых основах.

Оценка влияния комбинированного режима терапии на показатели липопротеинограммы у пациентов с артериальной гипертензией и начальными проявлениями нарушения мозгового кровообращения

И. В. Замлелая, Ю. С. Макляков

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель. Оценить влияние комбинации периндоприла и эмоксипина на показатели липопротеинограммы у пациентов с начальными проявлениями нарушения мозгового кровообращения и артериальной гипертензией I – III степени.

Методы. В исследовании принимали участие 73 пациента (42 мужчины, 31 женщина), средний возраст которых $56,3 \pm 6,7$ лет, с начальными проявлениями нарушения мозгового кровообращения и артериальной гипертензией I – III степени. Пациенты были разделены на группы. Первая группа (38 человек) получала в течение 3 месяцев периндоприл в суточной дозе 2 – 4 мг. Вторая группа (35 человек) получала в течение 3 месяцев периндоприл в суточной дозе 2 – 4 мг с включением эмоксипина на 30-й день исследования в суточной дозе 0,05 г (5 мл 1 % раствора) в течение 14 дней. Всем пациентам осуществлялось определение уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови. Соотношение атерогенных и неатерогенных липопротеидов определяли по индексу атерогенности.

Результаты. Исходно у пациентов с начальными проявлениями нарушения мозгового кровообращения отмечалось достоверное увеличение средних значений ТГ, общего ХС, ХС ЛПНП при наличии статистически значимого снижения средних значений ХС ЛПВП по сравнению с аналогичными показателями в группе здоровых лиц. Обнаружено увеличение средних значений индекса атерогенности. Терапия периндоприлом не приводила к достоверным изменениям в показателях ТГ, общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, индекса атерогенности. Добавление эмоксипина способствовало достоверному снижению концентрации ТГ с $4,6 \pm 0,2$ до $3,72 \pm 0,4$ ($p < 0,01$), общего ХС с $5,9 \pm 0,6$ до $5,3 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), ХС ЛПНП с $3,8 \pm 0,3$ до $2,5 \pm 0,3$ ($p < 0,01$), индекса атерогенности с $1,15 \pm 0,2$ до $0,65 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) при увеличении концентрации ХС ЛПВП с $0,9 \pm 0,01$ до $1,1 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) по сравнению со значениями аналогичных показателей у пациентов с началь-

ными проявлениями нарушения мозгового кровообращения, получавших периндоприл.

Выводы. Изменения липопротеинограммы свидетельствуют о наличии выраженного гиполипидемического эффекта при применении комбинированного режима терапии начальных проявлений нарушения мозгового кровообращения, что позволяет эффективно воздействовать на процессы атеротромбогенеза, являющиеся причиной формирования ишемии мозга.

Антигипоксанта́ные эффекты препаратов пинеальных гормонов

И. И. Заморский

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Цель. Выявить антигипоксанта́ное действие препаратов гормонов пинеальной железы индольной (мелатонин) и пептидной (в составе препарата эпиталамин) природы в условиях острой гипобарической гипоксии критического уровня, эквивалентной высоте 12000 м.

Методы. Исследования выполнены на самцах крыс ювенильного возраста 5–6 недель. Мелатонин (1,0 мг/кг) или эпиталамин (2,5 мг/кг) вводили за 30 мин до моделирования острой гипоксии. Антигипоксанта́ное действие препаратов оценивали по показателям выживаемости животных на высотном плато, нейрональному уровню циклических нуклеотидов, изменениям прооксидантно-антиоксидантного баланса (интенсивность белковой и липидной перекисидации, активность антиоксидантных ферментов) в структурах головного мозга и плазме крови. Нейрональные изменения выявляли в наиболее уязвимых к гипоксии структурах переднего мозга (фронтальная кора, гиппокамп, базальные ядра, лимбические структуры). В плазме крови оценивали уровни прострессовых (кортикостерон) и антистрессовых (пролактин) гормонов. Учитывая фотозависимый характер секреции пинеальных гормонов, все исследования были проведены на фоне разных условий освещения (естественное освещение, постоянное освещение, постоянная темнота). Фотопериодические изменения в организме животных начинали моделировать за неделю до воздействия острой гипоксии.

Результаты. Мелатонин увеличивает продолжительность жизни крыс при острой гипобарической гипоксии, ограничивая повреждающее действие последней. Это проявляется в устранении инактивации ключевого фермента нейронов Na^+, K^+ -АТФазы, повышении нейрональной активности 5-нуклеотидазы, синтезирующей эндогенный антигипоксанта́н аденозин, увеличении нейронального уровня цГМФ. При этом мелатонин противодействует ослаблению антиоксидантной защиты нервных клеток (по активности супероксиддисмутазы и ферментов системы глутатиона) и предупреждает интенсификацию перексидного окисления липидов нервных клеток, одновременно повышая уровни гормонов стресса, а также интенсивность белковой перекисидации в клетках коры больших полушарий и гиппокампа. В то же время, эпиталамин усиливает антиоксидантную защиту не только липидов, но и белков плазмы крови и, в некоторой степени, нейронов головного мозга, особенно в гиппокампе.

Выводы. Препараты пинеальных гормонов (мелатонин и эпиталамин) проявляют антигипоксанта́ные свойства, содействуя выживанию животных при гипобарической гипоксии критического уровня. Эпиталамин эффективнее, чем мелатонин, защищает организм от окислительного стресса, возникающего при острой гипоксии.

Нефропротекторные эффекты препаратов кверцетина

И. И. Заморский¹, А. М. Горошко¹, С. Ю. Штрыголь²

¹Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы;

²Национальный фармацевтический университет, Харьков

Цель. Изучить влияние препаратов кверцетина (водорастворимого корвитина и липосомального липофлавона) на функции

почек в условиях различных моделей экспериментальной острой почечной недостаточности (ОПН).

Методы. Исследования проведены на половозрелых самцах белых крыс и мышей. Корвитин и липофлавон вводили внутривентриально в дозе 8 мг/кг (в пересчете на кверцетин) через 40 мин после моделирования ОПН однократно и длительно в течение 7 дней. В качестве ОПН использовали такие модели: токсическую (подкожное введение мышам этиленгликолем в дозе 10 мл/кг однократно), миоглобинурическую (внутримышечное введение крысам 50 % раствора глицерола в дозе 8 мл/кг однократно) и гентамициновую (внутримышечное введение крысам гентамицина сульфата в дозе 80 мг/кг один раз в сутки в течение 6 дней). Влияние препаратов кверцетина на функции почек исследовали в условиях спонтанного суточного диуреза и на фоне водной нагрузки (внутрижелудочное введение питьевой воды в объеме 5 % от массы тела). Одновременно оценивали показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса, а также интенсивность протеолиза и фибринолиза в ткани почек, плазме крови и моче.

Результаты. Применение препаратов кверцетина в условиях нефротоксической (этиленгликолевой) модели ОПН значительно увеличивало продолжительность жизни мышей. При этом использование липосомальной формы кверцетина (в виде препарата липофлавон) давало больший эффект, чем применение водорастворимой формы кверцетина (в виде препарата корвитин). При миоглобинурической форме ОПН введение препаратов кверцетина усиливало диурез и скорость клубочковой фильтрации, одновременно увеличивая экскрецию креатинина и уменьшая степень протеинурии. Аналогичные результаты получены в условиях гентамициновой нефропатии. Продолжительное введение препаратов на протяжении 7 дней вызывало более выраженные нефропротекторные эффекты. Одновременно препараты кверцетина восстанавливали гистологическую структуру почек: к шестому дню эксперимента снижалась дистрофия эпителия канальцев, не наблюдалось атрофированных клубочков, только в единичных эпителиальных канальцах отмечались признаки некроза. Улучшение ренальных морфо-функциональных показателей сопровождалось уменьшением степени окислительного стресса в ткани почек и в крови животных, а также повышением фибринолитической активности плазмы крови, мочи и ткани почек, способствуя восстановлению протеолитической активности в организме животных с ОПН.

Выводы. Препараты кверцетина оказывают выраженное нефропротекторное действие при различных моделях ОПН.

Влияние препаратов клеточной культуры маакии амурской (*Maackia amurensis* Rupr. et Maxim.) на функцию почек у крыс

С. В. Замятина¹, С. А. Федореев², Н. И. Кулеи²

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул;

²Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Цель. Исследовать влияние на функцию почек крыс отдельных компонентов, выделенных из суммарного спиртового экстракта клеточной культуры дальневосточного растения маакии амурской (МАКК), который ранее в наших экспериментах проявил выраженное диуретическое, натрийуретическое и калийуретическое действие.

Методы. Исследование проведено на 60 крысах массой 210–290 г, которые на протяжении всего эксперимента находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи. В собранной за сутки моче определяли концентрацию натрия, калия и креатинина, как показателя скорости клубочковой фильтрации. Исследуемые компоненты суммарного экстракта клеточной культуры (МАКК гликозиды изофлавоноидов, МАКК пренилированные флавоноиды 1 и МАКК пренилированные флавоноиды 2) вводили внутрь на протяжении 14 дней в дозе 25 мг/кг и сравнивали с эффектами двух доз суммарного экстракта МАКК (25 и 75 мг/кг).

Результаты. Оказалось, что один из составляющих компонентов суммарного спиртового экстракта МАКК, гликозиды изофла-

воноидов МАКК, не оказал существенного влияния на функцию почек крыс. Иная картина наблюдалась при изучении действия двух других составляющих этого суммарного препарата клеточной культуры. Так, при длительном применении МАКК пренилированных флавоноидов № 1 и № 2 были зафиксированы значительные изменения показателей функции почек: существенное увеличение суточного диуреза, экскреции натрия и калия. Так, начиная с 3 дня введения, наблюдалось последовательное достоверное увеличение уровня мочеотделения с максимальным ростом на 7-е сутки, когда суточный диурез в 1,9–2,3 раза превосходил исходный. Параллельно происходило повышение экскреции креатинина. По-видимому, наблюдавшийся эффект был обусловлен повышением скорости клубочковой фильтрации. Интересно, что сходное действие у суммарного экстракта МАКК выявлялось лишь в дозе 75 мг/кг, тогда как доза 25 мг/кг не оказывала выраженного влияния на функцию почек крыс.

Выводы. 1. Диуретический эффект суммарного спиртового экстракта клеточной культуры Маакии амурской связан с наличием в его составе пренилированных флавоноидов. 2. Диуретический эффект у крыс суммарного спиртового экстракта клеточной культуры маакии амурской проявляется в дозе, соответствующей сумме доз, экстрагированных из него отдельных компонентов.

Сравнительная оценка растворов, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот на экспериментальной модели поражения печени хлоридом аммония

В. А. Запуганов

Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

Цель. Сравнительная оценка инфузионных растворов реамберина и мафусола на экспериментальной модели острого токсического поражения печени, индуцированного воздействием хлорида аммония.

Методы. На модели отравления хлоридом аммония (ХА) крысы линии Вистар ($n = 60$) были разделены на 4 равные группы ($n = 15$). Животным 1-й группы однократно в суточной дозе 125 мг/кг (LD_{50}) в изотоническом растворе хлорида натрия вводили внутривенно ХА. Животным 2-й и 3-й групп, используя те же дозировки, также вводили ХА, однако дополнительно во 2-й группе животные получали 2 мл 1,5 % раствора реамберина, а в 3-й — 2 мл раствора мафусола. В 4-й контрольной группе, животные получали только 0,9 % раствор хлорида натрия. Длительность эксперимента составила 7 дней, по итогам которого изучен уровень биохимических показателей у выживших животных, отражающих нарушения процессов внутриклеточного дыхания и системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОС): пируват, 3-Д-гидроксипируват, оксоглутарат (α -кетоглутарат), фосфоенолпируват, гликоген, креатинфосфат, аденозинтрифосфат (АТФ), малоновый диальдегид (МДА)).

Результаты. Число выживших животных в 1 группе, не получавших лечение, составило 58,3 %, в остальных группах — 100 %. Однако к концу эксперимента только в группе с применением раствора реамберина удалось достичь нормализации всех биохимических показателей до уровня контрольной группы. В группе животных, получавших мафусол к окончанию лечения уровень МДА не достиг показателей нормы ($4,9 \pm 0,9$ нмоль/г), фосфоенолпируват составил $93,6 \pm 1,7$ нмоль/г. По другим биохимическим показателям в группе с мафусолом также наблюдалось их неполное восстановление, что в итоге выразилось в недостаточном росте уровня АТФ (1376 ± 66 нмоль/г), в то время как в группе с реамберинем показатель АТФ составил 1510 ± 42 нмоль/г.

Выводы. Применение инфузионного раствора реамберина на экспериментальной модели токсического поражения печени хлоридом аммония позволяет восстановить биохимические показатели, отражающие систему ПОЛ-АОС и внутриклеточного дыхания.

Вторичная нейропротекция пептидами хронических расстройств мозгового кровообращения

И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Цель. Изучали нейропротекторное действие пептидного органопрепарата кортексина (Герофарм, Санкт-Петербург), его синтетического аналога кортагена и ноопепта при хронических расстройствах мозгового кровообращения на фоне ишемического preconditionирования (ИП) у крыс с различной устойчивостью к гипоксии.

Методы. ИП создавали трехкратной окклюзией общих сонных артерий (по 5 мин) сосудистыми зажимами с интервалом реперфузии 15 мин. В 1-й серии — хроническую ишемию мозга моделировали перевязкой сонных артерий через 1 ч после preconditionирования — раннее preconditionирование, во 2-й серии — через 24 ч — позднее preconditionирование. Препараты вводили крысам внутривенно сразу после окклюзии сонных артерий и далее один раз в сутки в течение 7 дней в эффективных минимальных дозах.

Результаты. Функционально-метаболические изменения в головном мозге животных в постишемическом периоде были более значимы в случае «позднего preconditionирования». При этом у низкоустойчивых крыс (НУ) нарушения неврологического статуса, поведенческих реакций и метаболизма были более выражены, чем у высокоустойчивых (ВУ) к гипоксии крыс. На фоне пептидных препаратов увеличивалась выживаемость животных. При хронической ишемии головного мозга введение кортексина, кортагена и ноопепта на фоне ИП уменьшало выраженность неврологических нарушений и восстанавливало структуру индивидуального поведения ВУ и НУ к гипоксии особей. При раннем preconditionировании наибольшую эффективность проявлял кортаген, а при позднем — кортексин и ноопепт, эффекты которых в целом были сопоставимы. В постишемическом периоде пептидные препараты снижали уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, увеличивали активность супероксиддисмутазы и содержание восстановленного глутатиона. При этом наибольшую антиоксидантную активность проявлял кортаген. Защитные эффекты «позднего preconditionирования» могут быть опосредованы увеличением образованием свободных радикалов кислорода и NO во время длительного ишемического стресса. В условиях ишемии головного мозга кортаген проявляет большую антиоксидантную активность, чем кортексин и ноопепт.

Выводы. Действие кортексина, кортагена и ноопепта определяет их использование для повышения эффективности нейропротективной терапии хронического ишемического повреждения головного мозга, протекающего на фоне транзиторных ишемических атак. При этом при развитии ишемии в ранние сроки после кратковременных ишемических эпизодов эффективен кортаген, в более поздние сроки — кортексин и ноопепт.

Значение индивидуальной устойчивости к гипоксии в коррекции травматического токсикоза

И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Функционально-метаболические изменения печени и степени их восстановления при травматическом токсикозе (ТТ) определяет генетически детерминированный тип метаболизма, который, в частности, проявляется в различной стрессустойчивости к гипоксии. Цель исследования заключалась в фармакологическом анализе поддержания функционально-метаболической активности печени субстратными сукцинатсодержащими антигипоксантами у высокоустойчивых (ВУ) и низкоустойчивых (НУ) к гипоксии крыс в раннем периоде ТТ.

В работе использовали цитофлавин и реамберин (ЗАО «Полисан»), метапрот плюс (ЗАО «Антивирал»), соединение ВМ 616 (синтезировано на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии). Препараты вводили животным внутривенно в

оптимальных эффективных дозах сразу после декомпрессии и далее ежедневно на протяжении трех суток.

Соединение ВМ 616 и, особенно метапрот плюс, достоверно увеличивали выживаемость животных в наиболее критический период ТТ. Цитофлавин защищал НЧ, ВЧ и ВУ животных, а реамберин не увеличивал выживаемость животных. Положительная динамика показателей основных функциональных систем (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, кислотно-основного состояния крови), экскреторной, антитоксической, ферментной, энергопродуцирующей, антиоксидантной функций печени наблюдалась на фоне действия метапрота плюс уже спустя 6 ч после травмы. Эффективность соединения ВМ-616 проявлялась спустя 12 ч после травмы. В этот период цитофлавин работал лишь в группе ВУ крыс, а спустя сутки — в обеих группах. Применение реамберина было эффективным спустя 3-е сутки после травмы. По убыванию эффективности защитного действия при СДР препараты располагаются в ряду: метапрот плюс > соединение ВМ 616 > цитофлавин > реамберин. С помощью разработанной нами математической модели проведено прогнозирование сроков нормализации показателей функционально-метаболической активности печени при ТТ и на фоне его лечения. На основе полученных экспериментальных данных нами были созданы математические модели, (функция) позволяющие исследовать характер изменения (график) во времени изучаемых показателей при ТТ и при фармакоррекции.

Получена возможность предсказать максимальное отклонение (пик) изучаемых показателей от нормальных значений и сроки их восстановления (ассимптота) после травмы, а также на фоне введения препаратов. Математический анализ подтверждает сделанные на основании экспериментов выводы о значимости индивидуальной стрессустойчивости для течения ТТ.

Перспектива применения природного хелатора железа лактоферрина по новому назначению: для стабилизации гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1a

Е. Т. Захарова, А. В. Соколов, В. А. Костевич, В. Б. Васильев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Цель. Оценить способность апо-лактоферрина (апо-ЛФ), природного хелатора Fe, вызывать накопление HIF-1a в сравнении с десфералом (ДФО). Изучить возможный антигипоксический эффект апо-ЛФ у низкоустойчивых к гипоксии мышшей. Феномен преколонизирования объясняется тем, что в ответ на гипоксию усиливается экспрессия сотен генов и транскрипционных репрессоров, зависящих от HIF-1a (Semenza 2012). Недавно предложен новый терапевтический подход в лечении хелаторами ишемии и нейродегенерации: связывая Fe, хелаторы предотвращают образование радикалов кислорода и стабилизируют HIF-1a, что лежит в основе их кардио- и нейропротективного действия. Механизм индукции HIF под действием фармакологических миметиков гипоксии, например, хелатора Fe ДФО, основан на ингибировании ими Fe-содержащих пролилгидроксилаз (PHD1-3), отвечающих за гидроксильрование и последующую деградацию HIF при нормоксии (Baek et al., 2011). Известно, что из-за гиперпродукции PHD-2 у старых мышшей и крыс нарушен механизм гипоксической стабилизации HIF-1a, но восстанавливается под действием миметиков гипоксии (Ndubuizu et al., 2009), что, очевидно, важно для профилактики нейродегенерации старения.

Методы. Иммуноблоттинг с моноклональными антителами к HIF-1a мышши. Острая гипоксия с гиперкапнией у мышшей C57Black. Получение апо-ЛФ из грудного молока хроматографией на СМ-Сефадексе.

Результаты. Впервые показано, что ЛФ, многофункциональный белок и хелатор Fe, вызывает накопление HIF-1a у мышшей (как и + контроль, ДФО, только в/б) в сердце, мозгу, печени, селезенке, легких и почках через 24 ч после в/б введения и через 3 дня после добавления апо-ЛФ с питьем. Стабилизация HIF-1a сопровождалась дозозависимым (1 – 5 мг апо-ЛФ) антигипоксическим эффектом, увеличивая время жизни низкоустойчивых к гипоксии

мышшей до 140 % при острой гипоксии с гиперкапнией через сутки после в/б введения 5 мг апо-ЛФ или 5 мг ДФО на мышшь. Насыщенный железом ЛФ не обладал подобным действием.

Выводы. Впервые обнаружены свойства апо-ЛФ как антигипоксанта и индуктора HIF-1a. Учитывая способность ЛФ проникать через ГЭБ и отсутствие побочных действий при длительном применении *per os* (пациентам ДФО вводят в/в и он противопоказан при беременности и в пожилом возрасте), представляется перспективным использовать известные препараты ЛФ человека (Лапрот) и коровы по новому назначению: для ишемического преколонизирования и профилактики нейродегенерации.

Репаративная активность жирных масел в экспериментальных условиях патологии кожи

Е. Е. Зацепина, А. Н. Богданов, А. В. Сергиенко, А. В. Арльт, И. А. Савенко, Т. А. Лысенко, А. М. Куянцева, К. Х. Саркисян, М. Е. Врубель, М. Н. Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Цель. Изучение репаративной активности таких жирных масел как: кедровое, облепиховое, липовое, гибискусовое, арахисовое, ромашковое, виноградной косточки, тыквенное, пшеничное, тминное.

Методы. Модель линейной раны на крысах.

Результаты. Проблему адекватной терапии хронических кожных патологий не решают глюкокортикоиды, антибиотики, косметические средства. С учетом того, что нередко течение хронических дерматопатологий осложняется вторичной бактериальной и/или грибковой инфекциями необходимо такие лекарственные средства, которые бы обладали мультивариальным механизмом действия: противовоспалительным, антибактериальным. К таким веществам относятся растительные жирные масла, которые являются и великолепным транспортным средством, поскольку очень легко проникают в клетку человека. Благодаря этому эффекту можно значительно снизить необходимые для лечения дозы антибиотиков и многих других лекарств. По результатам экспериментов все масла обладали хорошо выраженным репаративным действием, при этом полностью отсутствовали нагноения, а полученные рубцы имели гладкий эластичный вид. Самая высокая регенерация отмечалась при использовании кедрового масла на 29 % по сравнению с контролем. Противовоспалительный, ранозаживляющий эффекты предположительно связаны с наличием полисахаридов, которые активизируют образование интерферона, цинк и флавоноиды способствуют нормализации фагоцитоза. Ускорению регенерации способствует сочетание полисахаридов с ферментами и витаминами. Эти эффекты тесно связаны также со способностью жирных растительных масел повышать устойчивость клеток и тканей к недостатку кислорода. Выраженный антигипоксический эффект обеспечивают органические (особенно лимонная) и фенолкарбоновые (феруловая, кофейная, кумаровая) кислоты, флавоноиды (производные лютеолина, кверцетина, апигенина), витамин С, медь и цинк.

Выводы. Растительные жирные масла способны проявлять как репаративное, так и антигипоксическое, антиоксидантное, вегетостабилизирующее, адаптивное действия, способствующие процессам регенерации.

Инверсия светового режима нивелирует различия в активности фуросемида, выявленные у крыс в разное время суток

Я. Ф. Зверев, А. Я. Рыкунова

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Барнаул

Цель. Выяснить, сохраняются ли зафиксированные нами ранее зависимость от времени введения различия в активности фуросемида относительно экскреторной функции почек крыс в условиях инверсии светового режима.

Методы. После определения исходных параметров почечной функции 30 крыс Wistar массой 200 – 220 г подвергались воздействию инверсии светового режима, когда на протяжении 7 сут с 8.00 до 20.00 животные находились в условиях полной темноты, а с 20.00 до 8.00 включался электрический свет одинаковой интенсивности. Затем половине животных внутрибрюшинно вводили фуросемид в дозе 20 мг/кг в 12.00, остальным — в 24.00. Изменяли диурез за 6 ч и за сутки. В собранной моче определяли концентрацию натрия, калия, креатинина, служившего мерой клубочковой фильтрации, а также фуросемида методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Уже сам факт пребывания животных в условиях инверсии светового режима существенно отразился на нормальной функции почек. Это проявилось в резком увеличении экскреции натрия, выросшей в 6 раз по сравнению с исходной. Увеличенный натрийурез обусловил двукратный прирост суточного мочеотделения. По-видимому, одной из возможных причин обнаруженного феномена явилось стрессовое влияние на организм десинхронизации циркадианных ритмов в результате инверсии светового режима. Вероятно, это привело к изменению регуляторной активности оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, что реализовалось в натрийуретическом эффекте глюкокортикоидных гормонов. Во многом сходное явление обнаруживалось ранее у крыс при воздействии таких стрессовых факторов как гипоксия, низкая температура окружающей среды и условия космического полета. На этом фоне мочегонный, натрийуретический и калийуретический эффекты фуросемида практически не отличались при введении препарата в 12.00 и в 24.00. Отметим, что суточная экскреция с мочой фуросемида при этом также была сопоставимой и составила 61 – 65 % от введенной дозы. Ранее мы обнаружили, что в условиях нормальных суточных ритмов активность этого диуретика у крыс, особенно в первые часы после ночного введения, существенно превосходила таковую в результате дневной инъекции.

Выводы. 1. Инверсия светового режима у крыс является фактором стрессового воздействия на организм и реализуется в виде выраженной натрийуретической реакции. 2. На фоне инверсии светового режима исчезают зависящие от времени введения фуросемида различия в его активности в отношении экскреторной функции почек крыс, которые имеют место в условиях нормальной организации циркадианных ритмов.

Нефропротекторная эффективность статинов при экспериментальной миоглобинурической острой почечной недостаточности

В. Г. Зеленюк, И. И. Заморский, И. С. Давыденко, А. М. Горошко

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Цель. Изучить влияние некоторых статинов (аторвастатина, симвастатина, ловастатина) на функции почек крыс и морфологические изменения тканей почек при миоглобинурической модели острой почечной недостаточности (ОПН).

Методы. Исследования проводили на половозрелых нелинейных белых крысах. Статины вводили внутривенно по 10 мг/кг в 1 % растворе крахмала из расчета 1 мл суспензии на 100 г массы ежедневно за 3 дня до моделирования ОПН. Миоглобинурическую ОПН вызывали введением 50 % раствора глицерола внутримышечно по 10 мл/кг. Функции почек оценивали через 24 ч после введения глицерола в условиях водной нагрузки (5 % от массы тела).

Результаты. Профилактическое введение статинов способствовало нормализации экскреторной функции почек. Наиболее выраженный эффект отмечали после введения ловастатина: увеличивался диурез (в 1,4 раза, $p \leq 0,01$), возрастала скорость клубочковой фильтрации, уменьшался уровень экскреции креатинина в сравнении с группой крыс с ОПН без применения статинов. После введения аторвастатина и симвастатина основные показатели функции почек улучшались незначительно. Степень протеинурии уменьшалась после введения всех статинов более чем в 3 раза относительно группы животных с ОПН, не подвергавшихся лечению. При этом в ткани почек под влиянием аторвастатина и

симвастатина отмечалось уменьшение липидной пероксидации (снижение содержания малонового диальдегида в среднем в 1,2 раза, $p \leq 0,05$) и активация некоторых антиоксидантных ферментов (увеличение активности глутатионпероксидазы в среднем в 1,7 раза, $p \leq 0,01$). Ловастатин также положительно влиял на окислительно-антиоксидантный баланс, но менее выражено, чем другие статины. Отмечено также влияние статинов на гистоструктуру почек. Так, после применения статинов уменьшалось поражение проксимальных канальцев дистрофическим процессом, не отмечено поражение эпителия в дистальных канальцах, капсула и просвет Боумена не повреждались, капилляры клубочков не расширялись, закупорка миоглобиновыми и зернистыми цилиндрами носила нерегулярный характер и была менее выражена в сравнении с группой животных с ОПН, не подвергавшихся лечению. Одновременно уменьшалось число миоглобиновых и зернистых цилиндров в мозговом веществе почек и сосочке. При этом более выраженное улучшающее влияние на гистоструктуру почек оказывал ловастатин.

Выводы. Профилактическое введение некоторых статинов (особенно ловастатина) при миоглобинурической ОПН положительно влияет на показатели функции почек, проокислительно-антиоксидантный баланс и морфологическое состояние почек крыс.

Перспективы терапевтического воздействия посредством влияния на пуриновые P_2 -рецепторы

А. У. Зиганшин, Б. А. Зиганшин, А. П. Зиганшина

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Цель. Оценить вероятные показания к применению потенциальных лекарственных средств, влияющих посредством пуриновых P_2 -рецепторов.

Методы. Анализ результатов собственных исследований последних лет, описывающих возможности фармакологического воздействия на функциональную активность тканей, органов и систем путем воздействия на пуриновые P_2 -рецепторы.

Результаты. Нами установлено, что гипотермия усиливает P_2 -рецептор-опосредуемые сокращения гладких и скелетных мышц, тогда как повышение температуры приводит к противоположному эффекту. Эта уникальная температурная зависимость открывает возможность лекарственного воздействия на P_2 -рецепторы при проведении операций с использованием искусственной гипотермии. Мы установили, что малые концентрации АТФ потенцируют сократительную активность беременной матки человека, вызванную простагландином F_{2a} , поэтому агонисты P_2 -рецепторов могут использоваться для повышения ритмических сокращений матки в родах. Нами показано, что маточные трубы человека с воспалительным процессом (сальпингиты) имеют повышенную чувствительность к АТФ и другим агонистам P_2 -рецепторов, что свидетельствует о том, что антагонисты P_2 -рецепторов могут быть полезными для лечения некоторых вариантов женского бесплодия. Нами проведено сравнение сократительных ответов изолированной большой подкожной вены бедра, вызванные агонистами P_2 -рецепторов, у пациентов с и без варикозной болезни вен нижних конечностей. Мы установили, что по сравнению с группой больных без этого заболевания, в группе больных с варикозной болезнью P_2 -рецептор-опосредуемые ответы достоверно менее выражены. Мы считаем, что снижение вентонизирующего действия агонистов P_2 -рецепторов может отражать нарушения рецепторного аппарата этой ткани при варикозной болезни. Возможно, это имеет определенное значение в развитии варикозного заболевания вен, а значит P_2 -рецепторы вен могут рассматриваться как потенциальные мишени лекарственного воздействия.

Выводы. Пуриновые P_2 -рецепторы являются перспективной мишенью для действия новых разрабатываемых лекарственных препаратов, которые могут быть использованы для лечения слабости родовой деятельности, женского бесплодия, варикозной болезни вен.

Влияние α,β -метилден-АТФ, норадреналина и гистамина на сократительную активность варикозно-измененной большой подкожной вены человека на разных ее участках

Б. А. Зиганшин¹, Д. А. Славин², А. П. Зиганшина¹, Р. К. Джорджия¹, А. У. Зиганшин¹

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ²ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань

Цель. Изучение сократительной активности варикозно-измененной большой подкожной вены (БПВ) человека на разных ее участках на различные фармакологические агенты, в том числе, влияющие на функциональную активность P_2 -рецепторов.

Методы. Материалом для исследований служили сегменты БПВ человека, полученные интраоперационно от 22 пациентов, оперированных по поводу варикозной болезни. У каждого больного забирали 2 сегмента вены — один в верхней трети бедра, а другой с участка БПВ в области лодыжки. Препараты помещали в термостатируемые ванночки с модифицированным раствором Кребса при температуре $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Все сегменты вен исследовали на сократительную активность в ответ на норадреналин (0,1 – 30 мМ), гистамин (1 – 300 мМ) и α,β -метилден-АТФ (α,β -ме-АТФ, 0,1 – 30 мМ). На проведение данного исследования было получено разрешение этического комитета Казанского государственного медицинского университета.

Результаты. Норадреналин и гистамин вызывали сократительные ответы варикозно-измененной БПВ, которые достоверно не отличались в ее проксимальном и дистальном участках. Агонист P_2 -рецепторов α,β -ме-АТФ вызывал концентрационно-зависимые сократительные ответы участков БПВ, которые в препаратах из дистального участка вены были достоверно выше сократительных ответов проксимального участка вены. Антагонист P_2 рецепторов PPADS (10 мМ) в проксимальном участке большой подкожной вены угнетал сократительные ответы, вызванные α,β -ме-АТФ, но был не эффективен в дистальном участке вены.

Выводы. При варикозной болезни имеются различия в сократительных ответах БПВ на фармакологические стимуляторы. Изменение чувствительности P_2 рецепторов могут являться одним из важных звеньев патогенеза варикозного поражения вен нижних конечностей. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят найти новые эффективные средства лечения варикозной болезни.

Доказательная медицина и классическая фармакология в определении места лекарственных инноваций в практическом здравоохранении

Л. Е. Зиганшина¹, Р. Р. Ниязов²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань; ²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

Цель. Изучить регистрацию «инновационных» биологических лекарств и их внедрение в практическое здравоохранение (включение в субсидируемые перечни) в сопоставлении с публично доступной информацией об эффективности и безопасности и единичными сведениями об их потреблении.

Методы. Аналитический, клинико-фармакологический, фармакоэпидемиологический.

Результаты. Проанализированы сведения о регистрации инновационных лекарственных средств в Российской Федерации в сопоставлении с соответствующими данными Администрации по пищевым и лекарственным продуктам США и Европейским агентством по лекарственным средствам. Мы использовали официальные действующие перечни: Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, перечни лекарственных средств, входящих в программу ДЛО в течение последних лет (2005 – 2011 гг.), Модельный список Основных лекарственных средств Всемирной организации Здравоохранения и утвержденные стандарты медицинской помощи — амбулаторной и стационарной. Установлено, что биологические лекарственные средства регистрируются на территории Российской Федерации со все возрастающей скоростью, и их доступность для отдельных категорий

граждан обеспечивается государством за счет бюджета в рамках программ льготного лекарственного обеспечения и государственных гарантий. Рекомендательные документы Всемирной Организации Здравоохранения и научные сведения об их эффективности / безопасности не играют существенной роли. Действующая лекарственная политика не учитывает имеющиеся опубликованные данные о риске и пользе применения вновь регистрируемых биологических лекарственных средств. Отсутствует система наблюдения за исходами применения обеспечиваемых за счет государства биологических лекарственных средств.

Выводы. Целесообразна разработка научно-обоснованных подходов к регистрации, применению «инновационных» биологических препаратов и возмещению затрат на них.

Активность пролинспецифических пептидаз: пролилэндопептидазы и дипептидилпептидазы-4 в плазме крови больных с тревожными расстройствами различной структуры

Н. Н. Золотов, О. А. Дорофеева, Т. С. Сюняков, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Исследование активности ПЭП и ДПП-4 в плазме крови больных с различными по структуре тревожными расстройствами и здоровых лиц.

Методы. Активность пролинспецифических пептидаз измеряли флуорометрическим методом у 36 больных с простыми по структуре тревожными, тревожно-фобическими, тревожно-ипохондрическими расстройствами и у 33 здоровых лиц. Уровень малонового диальдегида (МДА) определяли методом спектрофотометрии по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой.

Результаты. Установлено, что при тревожных нарушениях отмечается статистически достоверное повышение активности пролилэндопептидазы (ПЭП) и дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и активация перикисного окисления липидов (ПОЛ). Показано отсутствие достоверных различий в активности пролинспецифических ферментов и уровня МДА в плазме крови больных в зависимости от структуры тревожного синдрома. При этом выявлена тенденция к более высокой активности ПЭП, а также возрастанию уровня МДА по мере усложнения структуры синдрома, с наиболее высокими показателями у больных с тревожно-ипохондрическими нарушениями. Также отмечается тенденция к более высокой активности в ДПП-4 у больных с тревожно-фобическими нарушениями

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об активации пролинспецифических ферментов ПЭП и ДПП-4 у больных с тревожными расстройствами, а также о повышении уровня в плазме крови малонового диальдегида. Эти результаты позволяют предположить возможную роль ПЭП и ДПП-4 в развитии тревожных расстройств и подтверждают полученные ранее данные об активации ПОЛ при тревожных расстройствах.

Влияние сукцинилфосфоната (синтетического аналога 2-оксоглутарата) на поведение и вегетативный баланс беременных и не беременных крыс

А. А. Зырянова¹, А. С. Граф¹, Л. К. Трофимова¹, Е. С. Кулаковская¹, Я. В. Крушинская¹, В. И. Буник², Н. А. Соколова¹

¹Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; ²Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, Москва

ОГДК является одним из главных ферментов цикла Кребса. Показано, что метаболический дисбаланс может стимулировать инактивацию ОГДК, что приводит к различным клеточным повреждениям. Один из специфических регуляторов активности этого комплекса — сукцинилфосфонат (СФ). Нами была выдвинута гипотеза, что СФ может быть эффективным в условиях метаболического стресса, вызванного повышенными энергетическими потребностями во время беременности. Целью нашей работы было провести сравнительный анализ действия СФ на беременных и не-

беременных крыс по показателям поведенческой активности, параметрам вегетативного баланса и активности ОГДК в мозге.

Эксперимент проводили на беременных (период раннего органогенеза) и небеременных самках. Самкам опытных групп интраназально вводили СФ в дозе 5 мкг/кг, контрольным животным — физ. раствор в том же объеме (20 мкл). Через сутки после введения СФ регистрировали ЭКГ и оценивали вариабельность сердечного ритма (ВСР) по показателям стресс-индекса (SI) и индекса тонуса парасимпатической системы (RMSDD), а так же регистрировали поведение в тесте «Открытое поле» (ОП). Сразу после тестирования животных декапитировали и извлекали мозг с целью определения активности ОГДК в мозге. Активность ОГДК определяли спектрофотометрически по скорости восстановления НАД⁺ при 340 нм.

Было показано, что исходно беременные крысы характеризуются пониженной двигательной и исследовательской активностями. Наблюдаемые изменения поведенческих параметров коррелировали со смещением ВСР в сторону парасимпатического контура регуляции. Через сутки после введения СФ у небеременных самок наблюдали подавление локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, уменьшение SI и увеличение RMSDD по сравнению с контролем. У беременных самок после введения СФ, наоборот, наблюдали увеличение локомоторной и исследовательской активности и сдвиг показателей ВСР в сторону активации симпатического контура. Определение активности ОГДК в коре больших полушарий показало, что через сутки после введения СФ активность ОГДК достоверно снижалась по сравнению с контролем у небеременных и увеличивалась у беременных.

Такое различие в действии SP на беременных и небеременных животных в первую очередь связано с изначальным различием функциональных состояний беременных и небеременных крыс; а изменение активности ОГДК, приводящее к изменению метаболизма глутамата и ГАМК в целостном организме, находится во взаимосвязанных изменениях поведенческих паттернов и вегетативного баланса.

Изучение биодоступности лекарственных форм нового дипептидного соединения таланакса (ГБ-115), обладающего анксиолитическими свойствами

*Е. В. Иванникова, С. С. Бойко,
В. П. Жердев, Т. А. Гудашиева*

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Определение основных фармакокинетических параметров соединения ГБ-115 в трех ЛФ на лабораторных животных с применением обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии и УФ детектирования.

Методы. Для исследования фармакокинетики были представлены слепым методом лабораторные прописи ЛФ различных составов. ЛФ содержали одинаковое количество соединения таланакса, но отличались по содержанию вспомогательных веществ и технологии приготовления. Эксперименты проводились на беспородных крысах-самках, препарат вводили *per os* в виде водной суспензии ЛФ. Животных декапитировали через 5, 10, 15, 20, 30 мин.

Результаты. Пилотные исследования позволили установить, что независимо от ЛФ таланакс быстро абсорбируется в ЖКТ после перорального введения. Соединение поступает в системный кровоток и определяется в плазме крови крыс уже через 5 мин после введения. Установлено время достижения максимальной концентрации в крови T_{max} между 15 и 20 мин в зависимости от ЛФ. Препарат определяется в крови крыс в течение 30 мин после введения *per os*. Предварительные результаты исследования позволили установить, что образец лабораторной ЛФ № 3 обладает преимуществами с фармакокинетических позиций перед другими ЛФ. Предполагается дальнейшее более углубленное изучение представленных ЛФ и их сравнительное сопоставление фармакокинетических свойств и параметров.

Выводы. Изучена экспериментальная фармакокинетика таланакса после *per os* введения в виде трех ЛФ. Сравнительное исследование фармакокинетики трех ЛФ позволит выявить оптимальную ЛФ с лучшей абсорбцией и большей биодоступностью

для дальнейшего ее фармакологического и токсикологического исследования.

Опасность микотоксинов для населения

*А. В. Иванов, М. Я. Тремасов,
К. Х. Папуниди, Э. И. Семенов*

ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», Казань

Цель. Обзор и анализ результатов мониторинга микотоксинов и исследования их негативного действия.

Методы. Проанализированы зарубежные и отечественные исследования, в том числе результатов многолетнего мониторинга и исследований проводимых в Центре по изучению действия микотоксинов на живые системы.

Результаты. Многообразие микотоксинов, высокий уровень их токсичности, опасные формы ее проявления, а также способность проникать в органы, ткани и биологические жидкости продуктивных животных и человека делают ситуацию крайне серьезной. По оценке ВОЗ за последние годы микотоксины стали основными загрязнителями зерна и продуктов его переработки, потери исчисляются миллиардами долларов. По данным фитосанитарного мониторинга 1998 – 2011 гг. в России комплексом токсигенных микроскопических грибов заражено более 60 % товарных партий злаковых, около 10 % из них содержали микотоксины. Результаты исследований, полученные на живых системах, служат убедительной моделью сложных патологических изменений, происходящих в организме человека на клеточном уровне при поступлении даже незначительных доз этих токсинов. Микотоксины поражают кровеносные и иммунокомпетентные органы, обладают мутагенными и канцерогенными свойствами в связи с чем представляют реальную опасность для здоровья человека. Незначительное содержание микотоксинов в продуктах питания из зерновых, масличных, напитков из овощей и фруктов не означает, что продукт безопасен, а в дополнении с микотоксинами в мясе, яйцах, молоке возможен значительный суммарный токсический эффект. Универсальный подход к получению чистой продукции — применение всевозможных способов предотвращения заражения микотоксинами в начальной части пищевой цепочки человека — в поле и при хранении. Следует избегать создания благоприятных условий для образования микотоксинов. Для снижения инфицирования грибами существуют различные методы и технологии: агротехнические, хранения, индикации, выведение генетически устойчивых видов растений, установление максимально уровни микотоксинов в продуктах питания, которые со временем изменяются и пересматриваются в связи с открытием новых механизмов токсического действия микотоксинов и усовершенствования методов их индикации. Лучшим методом профилактики является контроль сельскохозяйственной продукции.

Выводы. Проблема микотоксинов для человека, является острой и общепризнанной в мировом сообществе, однако недооценивается в России, существует необходимость внедрения эффективного мониторинга микотоксинов на всех этапах пищевой цепи.

Доинформационное исследование флеботропного средства на основе дигидрохверцетина и липоевой кислоты

*И. С. Иванов, А. В. Сидехменова, О. И. Алиев,
Н. А. Тюкавкина, М. Б. Плотников*

ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель. Доинформационное исследование флеботропного средства на основе антиоксидантного комплекса дигидрохверцетина и липоевой кислоты (АОК).

Методы. Лимфокинетическую активность определяли по скорости тока лимфы, выделившейся из *cisterna chili* у наркотизированных крыс. Гемореологическую активность оценивали на модели «гипервязкости» крови *in vitro*, капилляропротекторную — по времени появления окраски кожи (раствор синего Эванса). На модели ХВН у крыс исследовали влияние АОК (внутрижелудочно, 14 суток) на состояние гемостаза, используя наборы:

АПТВ(АЧТВ)-ЕI-Тест, Техпластин-Тест, Тех-Фибриноген-Тест, и состоянии микроциркуляции с помощью анализатора ЛАКК-02. Также у этих животных изучали следующие виды активности АОК: противоотечную, измеряя объем стопы задних конечностей онкометрически и площадь интерстициального пространства в гистологических препаратах мышц голени; противовоспалительную, оценивая адгезивную способность лейкоцитов и содержание С-реактивного белка.

Результаты. При введении АОК наблюдали лимфокинетический эффект: скорость лимфооттока в этой группе животных достоверно превосходила показатель в контроле на 38 %, как и у животных получавших препарат сравнения детралекс. Капилляропротекторный эффект АОК проявлялся в увеличении времени выхода красителя, которое было больше на 51 % по сравнению со значениями в контроле и на 19 % по сравнению со значениями у крыс, получавших один дигидрокверцетин. В условиях *in vitro* АОК достоверно сдерживал развитие «гипервязкости» крови в диапазоне скоростей сдвига от 3 до 300 с⁻¹. Курсовое введение АОК у условия ХВН у крыс препятствовало изменениям протромбинового времени, наблюдаемым в группе контроля. Влияния АОК на другие показатели гемостаза не обнаружено. Показатель эффективности микроциркуляции (коэффициент вариации) у животных, получавших АОК, был выше значений в группе контроля на 11 %. АОК значимо ограничивал увеличение объема конечностей и препятствовала формированию тканевого отека. Противовоспалительное действие АОК проявилось в снижении в 2,2 раза доли лейкоцитов с большой силой сцепления, а также уровня С-реактивного белка по сравнению со значениями в контроле.

Выводы. Таким образом, показано, что исследуемый АОК обладает лимфокинетической, гемореологической, капилляропротекторной активностью, а также улучшает микроциркуляцию, нормализует гемостаз и проявляет противоотечный и противовоспалительный эффект. Подобранный комплекс природных антиоксидантов является перспективной основой для создания флелотропного лекарственного средства.

Мелатонин как средство профилактики химического кластогенеза

М. Б. Иванов, Л. В. Пикалова

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова»
МО РФ, Санкт-Петербург

Цель. Исследовать влияние мелатонина на кластогенез химической этиологии и уточнить механизмы его генопротективного действия.

Методы. Для достижения цели проведены экспериментальные исследования, включавшие опыты *in vivo* и *in vitro*. В работе использовали мелатонин (НПЦ «Фармзащита ФМБА России»). Для профилактики химически-индуцированного мутагенеза препарат применяли в дозах 5 – 50 мг/кг. В биохимических исследованиях в дозе 50 мг/кг. В иммунологических и культуральных исследованиях вводили в среду в концентрациях 0,01 нг/мл – 1 мкг/мл. В качестве токсиканта применяли эндоксан (циклофосамид) фирмы Baxter (Германия). ЛД₅₀ для крыс по данным наших исследований составила 250 мг/кг. Для моделирования мутагенеза у крыс использовали дозу 200 мг/кг. В иммунологических и культуральных исследованиях применяли циклофосамид в концентрациях 0,05 – 200 мкг/мл.

Результаты. В результате проведенных экспериментов установлено, что мелатонин в дозе 5 – 50 мг/кг при профилактическом (за 30 мин до введения циклофосамида) применении снижал общее число аберраций в 1,4 – 1,6 раза, количество одиночных фрагментов в 1,5 – 2,5 раза, парных фрагментов — в 1,2 – 1,4 раза, полиплоидов — в 1,3 – 2,5 раза. При этом он способствовал снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов и активировал ферменты перекисной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы). В концентрациях 0,05 – 10 нг/мл мелатонин полностью предотвращал индуцированную цитостатиком задержку зоны роста клеток в органотипической культуре ткани селезенки, а в концентрациях 0,1 нг/мл – 1,0 мкг/мл нормализовал подавленную циклофосамидом миграционную активность лейкоцитов.

Выводы. Таким образом, проведенные исследования убедительно показывают, что мелатонин при однократном профилактическом применении способствует существенному уменьшению кластогенного действия токсикантов (цитостатиков), оказывает нормализующее действие на процессы перекисного окисления липидов, миграционную активность иммунокомпетентных клеток и пролиферацию лимфоидной ткани.

Изучение влияния гимантана на висцеральную боль у мышей

Е. А. Иванова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН разработан новый противопаркинсонический препарат гимантан (N-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорид), являющийся неконкурентным низкоаффинным блокатором ионного канала NMDA рецепторов. Наряду с его способностью снижать выраженность основной триады симптомов болезни Паркинсона — каталепсии, ригидности и тремора — в спектре его фармакологической активности обнаружен ряд дополнительных фармакологических эффектов, один из которых — дозозависимый терапевтический эффект в отношении нейропатической боли. Цель данной работы — изучить влияние Гимантана на висцеральную боль у мышей.

Опыты проводили на аутбредных мышцах-самцах массой 25 – 30 г. Влияние Гимантана на висцеральную боль оценивали на модели укусных корчей, которые вызывали внутрибрюшинным введением 1 % раствора уксусной кислоты из расчета 1 мл на 100 г массы тела животного. Гимантан в дозах 10, 20 и 40 мг/кг и препарат сравнения диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг вводили внутрибрюшинно за 40 мин до введения раствора уксусной кислоты. В течение 15 мин после инъекции раствора уксусной кислоты подсчитывали количество корчей для каждой мыши. Выраженность противоболевой активности гимантана оценивали по уменьшению количества корчей по сравнению с контрольной группой и группой диклофенака натрия.

Экспериментальная работа показала, что на выбранной модели Гимантан проявлял достоверный анальгетический эффект. При его введении в дозе 10 мг/кг выраженность болевой реакции у мышей снижалась на 44,4 %, в дозе 20 мг/кг — на 56,6 %, в дозе 40 мг/кг — на 50,2 %. Эффективность Гимантана достоверно не отличалась от активности препарата сравнения Диклофенака натрия, который снижал болевую реакцию у животных на 61,3 % ($p < 0,01$).

В ходе проведенной работы было установлено, что Гимантан обладает способностью снижать выраженность висцеральной боли у экспериментальных животных, проявляя максимальный эффект в дозе 20 мг/кг.

Влияние производных ГАМК на течение экспериментального гестоза и психофизическое развитие потомства

Л. Б. Иванова, В. И. Карамышева,
В. Н. Перфилова, Л. И. Штепа

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

В патогенезе гестоза ключевую роль играет эндотелиальная дисфункция, ведущая к фетоплацентарной недостаточности, нарушению психофизического развития потомства. Лечение гестоза представляет сложную задачу для современного акушерства. Известно, что производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) обладают эндотелиопротекторным, психотропным действием, что послужило основанием для исследования влияния ее новых производных РГПУ-189 и РГПУ-152 на психофизическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ).

ЭГ моделировался заменой питьевой воды на 1,8 % р-р NaCl у беременных самок с первого дня гестации до родов. Соединения РГПУ-189 (15 мг/кг), РГПУ-152 (50 мг/кг) и препарат сравнения сулодексид (30 BLE/кг) вводились самкам опытных групп перорально один раз в день. Контрольные группы-беременные самки без гестоза и с гестозом-получали физ. р-р в аналогичном режиме.

Наблюдение за психофизическим развитием потомства проводилось в тестах «мышечная сила» и УРПИ. О развитии гестоза у самок, употреблявших вместо питьевой воды 1,8 % р-р NaCl, судили по увеличению концентрации белка в моче в 4,4 раза, повышению АД на 18 % и увеличению степени выраженности отеков на 8 % по сравнению с группой без ЭГ.

У самок, получавших во время гестации 1,8 % р-р NaCl и соединения РГПУ-152, РГПУ-189, препарат сравнения сулодексид, наблюдалось уменьшение выраженности ЭГ, что выразилось в отсутствии изменений АД, снижении концентрации белка в моче в 2,7; 2,1 и 1,3 раза соответственно и отеков у самок опытных групп по сравнению с контрольной группой с ЭГ. На 15 сутки после родов у помета животных без ЭГ время удержания на сетке было в 2,35 ($p < 0,001$) раза выше, чем у потомства самок с ЭГ. У помета самок с ЭГ, получавших во время гестации соединения РГПУ-189, РГПУ-152 и сулодексид, время удержания на сетке увеличилось в 3,25; 1,3 и 5,3 раза соответственно по сравнению с пометом самок контрольной группы с ЭГ, что указывает на более высокий уровень физического развития в опытных группах. На 40-й день после родов в тесте УРПИ латентный период первого захода в темный отсек практически не отличался у потомства всех групп. Через 48 часов у потомства самок без ЭГ показатель увеличился в 9, с гестозом-в 5,5, получавших во время беременности соединения РГПУ-189-в 6,2, РГПУ-152-в 8,7 и сулодексид-в 9,8 раз, что свидетельствует об улучшении когнитивных функций потомства опытных групп.

Соединения РГПУ-189, РГПУ-152 оказывают позитивное влияние на психофизическое развитие потомства крыс с ЭГ.

Оценка актопротекторной активности производных азотсодержащих гетероциклов в осложненных условиях

Т. Н. Иванова¹, Е. Г. Цублова²

¹Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва; ²Брянский государственный университет им. акад. И. Г. Петровского, Брянск

Цель. Оценить влияние некоторых производных азотсодержащих гетероциклов на физическую работоспособность животных в осложненных условиях.

Методы. Попыты были проведены на белых нелинейных мышцах-самцах массой 20–24 г. Для исследования были выбраны производные пиридина с шифром ИБХФ- и бензотиазола с шифром _БТИ-, повышающие работоспособность животных обычных условиях. Вещества вводили внутривентриально за 1 ч до проведения эксперимента в дозах, проявивших максимальный эффект на модели плавания в бассейне в обычных условиях. Полученные результаты сравнивали с действием эталонных препаратов бемитила и бромантана, которые вводили тем же путем и в те же сроки в эффективных дозах — 50 и 100 мг/кг. Физическую работоспособность животных в осложненных условиях оценивали на модели плавания в бассейне при гипотермии (температура воды +6 °С, без утяжеления) и гипертермии (температура воды +40 °С, груз, составляющий 5 % от массы тела). Результаты были обработаны методами медицинской статистики.

Результаты. Было установлено, что в условиях гипотермии из семи новых химических соединений значимому ($p < 0,05$) повышению работоспособности мышцей способствовали только МАБТИ-1 в дозе 1 мг/кг (на 29 %), а ИБХФ-11 в такой же дозе (на 19 %) в сравнении с контролем, принятым за 100 %. ЭАБТИ-1 угнетал физическую работоспособность на 42 % в сравнении с контролем. Из исследованных препаратов сравнения был эффективен только бромантан в дозе 50 мг/кг, оказываемое действие было на 22 % выше контрольных значений. В условиях гипертермии продолжительность плавания животных увеличивали ЭАБТИ-1 (в дозе 0,5 мг/кг), ЭБТИ-3 (в дозе 1 мг/кг), ИБХФ-1 (в дозе 5 мг/кг) и ИБХФ-11 (в дозе 1 мг/кг) на 28–151 % в сравнении с контролем. В указанных условиях опыта оба лекарственных средства сравнения повышали время плавания мышцей в дозе 100 мг/кг: бемитил на 17 %, бромантан — на 20 % в сравнении с контролем.

Выводы. Таким образом, среди исследованных соединений имеются вещества, обладающие актопротекторными свойствами в

условиях гипо- и гипертермии. Особого внимания заслуживает производное пиридина ИБХФ-11, которое повышает продолжительность плавания мышцей при всех видах экстремальных воздействий. Оказываемое им действие сопоставимо, а в условиях гипертермии превышает таковое у эталонных препаратов.

Сравнительный анализ цен на лекарства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

Е. В. Ивачева, Л. Е. Зиганшина, М. Ювен

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань; HAI Global, Амстердам

Цель. Доступность качественного лечения продолжает оставаться острой проблемой. Доступность услуг здравоохранения является основополагающим правом человека, закрепленным международными соглашениями, признанным правительствами по всему миру, конституцией РФ. Без равноправного доступа к жизненно необходимым лекарствам невозможно соблюдение фундаментального права человека на здоровье. Большинство населения вынуждены платить за лекарства из собственного кармана. Высокие цены на лекарства также ложатся неподъемным бременем на государственный бюджет. Низкий уровень доходов населения, необходимость платить за лечение больше, чем в развитых странах являются основной причиной ухудшения качества жизни пациентов. В России патология сердечно-сосудистой системы определяет более половины случаев инвалидности и смертности взрослого населения. Спецификой России является социальная незащищенность наиболее уязвимой категории граждан, сознательно отказывающихся от лекарственной терапии. Целью исследования было получение достоверной информации о ценах на кардиотропные средства, об изменениях цен в цепочке поставки на рынок.

Методы. В течение 2010–2012 гг. мы провели поперечный срез цен на 95 кардиотропных средств в 6 регионах Республики Татарстан по методологии, разработанной HAI-WHO (Health Action International — World Health Organisation).

Результаты. При сравнении с мировыми референтными ценами путем расчета отношения медианы цены лекарства к международной референтной цене мы выявили, что во многих случаях российские цены во много раз превосходили референтные. Так, для аторвастатина это отношение колебалось от 17,81 в государственном секторе до 26,29 в частном секторе; для симвастатина — 11,63–12,08 соответственно для оригинального бренда и 2,81–7,37 — для самого дешевого генерика. Для атенолола (самый дешевый генерик) это отношение составило 1,51–4,83 в государственном и частном секторе соответственно.

Выводы. В рамках ответственной социальной политики и безопасности государства необходимы новые подходы к ценообразованию лекарств; следует развивать собственную фармацевтическую промышленность, не просто упаковывая импортные лекарства на территории РФ и тем самым присваивая им статус «произведено в России», а полностью восстанавливать производственный цикл с нуля. Необходимо возродить собственную научную школу, способную к синтезу новых лекарственных молекул. Обеспечение населения доступными лекарствами — один из самых важных приоритетов в модернизации системы здравоохранения.

Фармакологическое исследование биологически активных соединений на кафедре клинической фармакологии за период с 2007 по 2011 г.

М. Н. Ивашев, А. В. Сергиенко, А. М. Куянцева, Т. А. Лысенко, А. В. Арльт, Е. Е. Зацепина, К. Х. Саркисян, И. А. Савенко, Г. В. Масликова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Цель. Выявление биологически активных веществ, среди соединений синтетического и природного происхождения.

Методы. Экспериментальные исследования проводились на бодрствующих и наркотизированных животных (мыши, крысы, морские свинки). Полученные результаты оценивались относительно контроля и препаратов сравнения с использованием современных методов статистики.

Результаты. Установлена антигипоксическая, антиишемическая, гипотензивная активность целенаправленно синтезированных (с помощью компьютерной программы MSpace) производных с остатком ГАМК. Выявлено «соединение-лидер» 4-(2,6-диметил-5-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиримидил-1)-бутановой кислоты (PDMGAB) — обладающее выраженным церебропротекторным и антигипоксическим действием, превосходящим препарат сравнения ГАМК. Экспериментально, с использованием бикукулина и гидрастина доказано взаимодействие вещества PDMGAB с ГАМК_A-рецептором, чем можно объяснить его ГАМК-ергическое действие. При изучении N-замещенного производного фенотиазина было установлено, что у крыс с хронической сердечной недостаточностью получавших вещество толерантность к физической нагрузке достоверно увеличилась на 18%. Выявлено, что отвар коры ивы белой обладает выраженной антиэкссудативной активностью (39 – 43%) и задерживает образование грануляционно-фиброзной ткани (28 – 46%) относительно контроля. Изучение биологической активности извлечений из багульника показало наличие выраженного регенерирующего эффекта. Жирорастворимые экстракты винограда, крапивы, календулы, донника, боярышника, солодки, скумпии на модели линейной кожной раны у белых крыс стимулировали восстановительные процессы (32 – 45%), сопоставимо с облепиховым маслом.

Выводы. В результате проведенных экспериментальных исследований выявлены биологически активные соединения синтетического и природного происхождения.

Антиаритмические, антикоагуляционные и центральные эффекты комбинированных гетероциклических соединений 2Н-1-бензопиран-2-онового ряда

Д. Ю. Ивкин, В. А. Крауз, А. З. Абышев

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург

Цель. Изучение антиаритмического действия, влияния на систему свертывания крови и центральную нервную систему 22 веществ кумаринового ряда, оценка эффективности и безопасности соединений в зависимости от их химической структуры.

Методы. Работа выполнена на белых беспородных крысах и мышах с использованием следующих методик: определение острой токсичности по Прозоровскому, гистотоксическая, гемическая и гиперкапническая модели гипоксии, хлоридкальциевая, строфантинная модели аритмии, модель аритмии перевязки левой коронарной артерии, определение тромбинового, протромбинового, тромбопластинового времени, концентрации фибриногена в плазме, методики условной реакции пассивного избегания и приподнятого крестообразного лабиринта. В качестве препаратов сравнения использовали субстанцию диуманкала, верапамил, нифедипин, нимодипин, гипоксен, триметазидин и варфарин.

Результаты. Среди комбинированных гетероциклических соединений 2Н-1-бензопиран-2-онового ряда выявлены субстанции АВД-7, -16, -20, -33, -34, -115, обладающие антиаритмическим действием. Установлено, что вещества АВД-14 и АВД-20 оказывают антикоагуляционное действие, сравнимое с таковым у варфарина. У соединений АВД-16, -20, -33, -34 с выраженной антикальциевой активностью, выявлены антигипоксические свойства, выгодно отличающие их от других блокаторов кальциевых каналов. На модели окклюзии левой коронарной артерии установлена корреляция между антигипоксической активностью исследованных соединений и их антиаритмическим действием. Вещество АВД-33 проявляет ноотропные свойства, а субстанции АВД-6 и АВД-7 — анксиолитическое действие. Определена зависимость фармакологической активности исследованных веществ от их химической структуры. В большей степени на эффективность субстанций влияет природа заместителей и положение их присоединения, а в меньшей — гидро- и липофильность. Данные об антиаритмическом действии субстанции АВД-34 легли в основу патента № 2427368 от 27.08.2011 года.

Выводы. Впервые был изучен комплекс антиаритмических, антикоагуляционных и центральных эффектов данных бензопиранов и взаимосвязь указанного спектра фармакологической ак-

тивности с их химическим строением. Впервые было показано антикоагуляционное действие кумариновых соединений, не являющихся 4-оксикумаринами. Для некоторых веществ выявлены анксиолитический и ноотропный эффекты. Результаты работы по изучению взаимосвязи «фармакологический эффект-химическое строение» могут служить основой для разработки новых высокоэффективных блокаторов кальциевых каналов.

Механизмы мембранотропной активности фармакологических средств

Ю. Д. Игнатов, А. И. Вислобоков, К. Н. Мельников

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздравоохранения РФ, Санкт-Петербург

Цель. Изучение механизмов мембранотропной активности фармакологических средств разных групп. Фармакологические средства оказывают свое действие на организм, взаимодействуя с различными клеточными «мишенями» — рецепторами, транспортерами веществ, ионными каналами, ферментными системами и др. Регулируя уровень возбудимости и функционального состояния, они обеспечивают нормализацию патологических процессов. Основа эффективной терапии — знание и использование клеточно-молекулярных механизмов действия лекарств.

Методы. На изолированных нейронах ЦНС моллюсков прудовика и катушки использовали метод внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала, регистрировали натриевые, кальциевые и калиевые ионные токи.

Результаты. Изучены изменения ряда параметров ионных токов под влиянием 39 соединений из 6 фармакологических групп в концентрациях от 0,1 до 1000 мкМ: местных анестетиков (лидокаина, анилокаина, тетракаина, бупивакаина, инокаина, соединений SVT-151, РУ-353, РУ-1205, РУ-1117 и РУ-1275); противоаритмических средств (амиодарона, бразизола); сердечных гликозидов (строфантина, дигоксина, коргликона); психотропных средств (атаракса, пиразидола, афобазола); антигипоксантов (мексидола, алмида, амтизола, бемитила, новых соединений аминотиазолового ряда); веществ с иммуномодулирующими свойствами (SH-содержащих соединений: окисленного глутатиона, глутоксима, пептидов; растительных полисахаридов и фитоэкдистероидов).

Выводы. 1) Дозозависимая модуляция (активация и подавление) амплитуд ионных токов, их кинетики; мембраностабилизирующее действие исследованных соединений и способность анестетиков и противоаритмических средств изменять потенциал фиксированных на мембране зарядов. Обнаружены отличительные особенности в их действии, которые могут определяться их молекулярной структурой (связь «структура-действие»). 2) Дозозависимость и специфичность мембранотропных эффектов фармакологических средств лежат в основе их направленного действия на ткани, органы и системы организма. 3) Полученные данные формируют новые представления о механизмах действия лекарственных средств, не сводящихся только к блокированию или активации ионных каналов, а другие аспекты мембранотропной активности (изменение кинетики токов, потенциала поверхностного заряда мембраны, степень связывания с ее структурами) лекарственных средств являются важным их свойством и могут быть ключевым звеном в реализации фармакологических эффектов.

Влияние метапрота и гесперидина на противовоспалительный эффект кислоты ацетилсалициловой

С. А. Илюхин, В. Е. Новиков, Н. О. Крюкова

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравоохранения РФ, Смоленск

Цель. Изучение влияния антигипоксантов на эффект кислоты ацетилсалициловой (АСК) при остром воспалительном процессе.

Методы. Исследование было проведено на 90 крысах линии Wistar массой 190 – 210 г. Острая воспалительная реакция воспроизводилась субплантарным (под подошвенный или плантарный апоневроз) введением 0,1 мл 2% раствора формалина. Интактным

животным вводили 0,1 мл 0,9 % хлорида натрия. Лекарственные вещества в виде водных растворов вводили зондом в желудок за 1 ч до индукции воспаления (АСК 100 мг/кг, амтизол 50 мг/кг, метапрот 50 мг/кг, гесперидин 50 мг/кг). Спустя 3 ч после индукции воспаления измеряли объем конечности животных методом плетизмометрии, в сыворотке крови определяли активность процессов свободнорадикального окисления по величине светосуммы свечения. Измерения проводились на хемиллюминометре фирмы «Диалог» 3606.

Результаты. У интактных животных объем конечности не изменялся. Величина светосуммы свечения составляла 46875 ± 2578 у.е. В контрольной группе изменения объема конечности были наиболее значительными (прирост 52,4 % по отношению к интактной группе). При этом регистрировались гиперемия, повышение порога болевой чувствительности. Величина светосуммы свечения увеличилась почти в 2 раза, что свидетельствует об активации свободнорадикального окисления. В опытных группах под влиянием АСК проявления формалинового отека были существенно меньше. Так, прирост объема конечности при использовании АСК составил 21,3 %, а величина светосуммы свечения составила 86037 ± 2875 у.е. Гесперидин в монотерапии оказывал слабое влияние на воспалительную реакцию, а при использовании в комбинации с АСК подавлял ее (прирост объема конечности составил 19 %), величина светосумма свечения — 66573 ± 2734 у.е. Амтизол практически не влиял на проявления формалинового отека и не изменял эффект АСК. При введении метапрота на фоне воспаления прирост объема конечности составил 34 %, величина светосуммы свечения — 74197 ± 2213 у.е. Более выраженный эффект метапрот проявлял в комбинации с АСК (прирост объема конечности составил 20 % по отношению к интактной группе), величина светосуммы свечения — 56932 ± 2923 у.е.

Выводы. Метапрот и гесперидин потенцируют противовоспалительный эффект АСК при формалиновом отеке.

Особенности влияния ингибитора металлопротеаз на постинфарктное ремоделирование сердца в острой фазе инфаркта миокарда

Е. О. Ионова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Известно, что гиперактивность матриксных металлопротеаз (ММП) является одним из основных патогенетических факторов, лежащих в основе ремоделирования сердца в условиях острого инфаркта миокарда (ИМ). Прослежена взаимосвязь между степенью активности ММП, интенсивностью нарушений систолической функции левого желудочка сердца и риском развития внезапной коронарной смерти. Целью исследования являлась оценка особенностей влияния ингибитора ММП на состояние внутрисердечной гемодинамики в условиях острого экспериментального ИМ.

В качестве эталонного ингибитора ММП использовали доксициклин (40 мг/кг/сут.), который ежедневно вводили крысам *per os* в течение 3 дней до воспроизведения ИМ. Состояние внутрисердечной гемодинамики (конечно-систолический и диастолический размеры — КСР, КДР, конечно-систолический и диастолический объемы — КСО, КДО, фракция укорочения — ФУ и фракция выброса — ФВ) оценивали при помощи эхокардиографии. Измерения производили до и после вскрытия грудной клетки и через 3, 10, 20, 30, 45 и 60 мин после окклюзии коронарного сосуда.

У ложнооперированных животных внутрисердечная гемодинамика практически не изменяется на протяжении всего периода измерения, в частности, ФВ колебалась в пределах 89–92 %, а ФУ — 52–58 %. У контрольных животных в первые минуты ИМ отмечается статистически значимое ($P < 0,01$) снижение ФВ (до 57,3 %) и ФУ (до 25,9 %) и увеличение КСР, КДР, КСО и КДО. Начиная с 20-й минуты проявлялась незначительная тенденция к восстановлению этих показателей, однако их величины статистически значимо ($P < 0,05$) отличались от исходного уровня. У животных, получавших ингибитор ММП, в первые минуты ИМ также отмечалось снижение ФВ и ФУ, однако степень снижения этих показателей была статистически значимо ($P < 0,05$) меньше, чем в

контроле. Также увеличение КСР и КСО было статистически значимо меньше ($P < 0,05$) чем в контроле, тогда как величины КДР и КДО статистически значимо не отличались от контроля. В дальнейшем, начиная с 20-й минуты, все регистрируемые показатели, также как и в контроле, проявляли незначительную тенденцию к восстановлению.

Ингибитор ММП — доксициклин в острой фазе ИМ препятствует развитию систолической дисфункции левого желудочка сердца, однако не оказывает существенного влияния на состояние диастолической функции левого желудочка.

Изучение анальгетической активности гумата натрия (ГН) из торфа Томской области

Р. Р. Исмамова¹, А. У. Зиганшин², М. В. Белоусов³

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава Республики РФ, Уфа;

²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава Республики РФ, Казань;

³ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава Республики РФ, Томск

Цель. Изучить анальгетические свойства гумата натрия выделенного из торфа месторождения «Темное» Томской области.

Методы. Оценку анальгезирующей активности ГН проводили на мышах самцах. Об анальгезирующей активности судили по способности ГН снижать количество судорожных движений мышц брюшины — корчей, регистрируемых в течение 20 мин после внутривентриальной инъекции мышам 0,25 мл 0,75 % раствора уксусной кислоты. Предварительно, животным за час до вызывания корчей вводили 5 % раствор ГН внутривентриально в диапазоне доз 10–40 мг/кг. Животные контрольной группы получали равное количество физиологического раствора. В качестве препарата сравнения использовали ортофен

Результаты. Введение мышам контрольной группы уксусной кислоты приводило к появлению у них регистрируемых корчей, среднее количество которых составило $47,2 \pm 2,53$. Внутривентриальное введение животным ГН существенно повышало порог их болевой чувствительности и приводило к снижению у них количества корчей в 1,3–2,0 раза. Анальгезирующий эффект ГН был наиболее выражен при введении в дозе 40 мг/кг (снижение количества корчей относительно контроля в 2 раза), что сравнимо с аналогичной активностью ортофена.

Выводы. Таким образом, гумат натрия при внутривентриальном введении обладает выраженными анальгезирующими свойствами, сравнимыми с эффектом препарата сравнения ортофена.

Изучение влияния афобазола на активность хинон редуктазы 2 и хинон-зависимые повреждения ДНК

И. А. Кадников

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В ранее проведенных исследованиях *in vitro* установлены лигандные свойства анксиолитика афобазола к мелатониновому рецептору 3 типа (MT₃) (IC₅₀ = $9,9 \cdot 10^{-7}$ М). Афобазол проявил нейротекторные свойства в различных экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*, в механизм действия препарата возможно включена регуляция активности NQO2. Для подтверждения связи протекторных свойств афобазола с MT₃ рецептором в настоящей работе изучено его влияние на активность NQO2 и хинон-зависимое повреждение ДНК на модели менадионовой токсичности методом ДНК-комет *in vitro*.

Активность NQO2 определяли методом флуоресцентной спектроскопии с использованием человеческого рекомбинантного фермента NQO2 (Sigma-Aldrich). Значение K_i рассчитывали по уравнению Моррисона. Повреждения ДНК регистрировали в клетках костного мозга беспородных мышей методом ДНК-комет. В качестве модельного хинона использовали менадион.

Установлено, что афобазол является ингибитором NQO2 со смешанным типом ингибирования. K_i для афобазола составило $2,54 \cdot 10^{-4}$ М, что сопоставимо со значением для эндогенного ингибитора фермента мелатонина (K_i = $3,9 \cdot 10^{-4}$ М). В опытах *in vitro* по изучению хинон-зависимого повреждения ДНК установле-

но, что инкубация клеток костного мозга беспородных мышей с менадином в концентрации 10^{-5} М увеличивает число разрывов в цепи ДНК в 2,5 раза по сравнению с интактными клетками. Для проверки гипотезы о взаимосвязи ингибирования NQO2 и цитопротекторного эффекта афобазола методом ДНК-комет установлена эффективная концентрация афобазола, приводящая к значимому снижению уровня повреждения ДНК. Так инкубирование клеток костного мозга мышей с менадином в присутствии дикумарола, селективного ингибитора NQO1, приводит к повышению числа разрывов в цепи ДНК в 5,4 – 7,6 раза в зависимости от концентрации менадиона по сравнению с контролем, в то время как инкубация клеток с дикумаролом в отсутствие менадиона не влияет на уровень повреждения ДНК. Внесение в инкубационную среду афобазола в концентрации 10^{-5} М снижает уровень повреждения ДНК в 1,7 – 2,3 раза.

Афобазол является ингибитором NQO2 со смешанным типом ингибирования. Афобазол в концентрации 10^{-5} М *in vitro* проявляет цитопротекторное действие, значимо снижая хинон-индуцированное повреждение ДНК. Для выяснения механизмов цитопротекторного действия афобазола необходимы дальнейшие исследования с применением селективных лигандов MT_3 и σ_1 рецепторов.

Влияние экстракта лабазника обыкновенного на ГАМК-ергическую систему головного мозга

А. В. Кайгородцев, Н. И. Суслев

ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель. Изучение влияния водного экстракта из надземной части лабазника обыкновенного на ГАМК-ергическую систему головного мозга при моделях судорожных состояний, вызванных антагонистами ГАМК.

Методы. Исследования выполнены на аутбредных мышах обоего пола. Судорожное состояние вызвали антагонистом рецепторов ГАМК_A бикакуллином в дозе 7 мг/кг и ингибитором глутаматдекарбоксилазы тиосемикарбазидом в дозе 30 мг/кг. Противосудорожное действие экстракта сравнивали с эффектом агониста бензодиазепиновых рецепторов феназепама в эффективной дозе 2 мг/кг. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни.

Результаты. Введение водного экстракта лабазника обыкновенного в дозе 50 мг/кг не влияло на латентное время наступления первых судорог, индуцированных бикакуллином. Среднее время гибели животных не снижалось по сравнению со временем жизни животных контрольной группы. У мышей, получавших феназепам, первые судороги наступали позднее на 48 %, а гибель позднее на 34 % по сравнению с контролем. Длительность периода между первыми судорогами и временем летального исхода возрастала. Во всех экспериментальных группах инъекции судорожного агента приводили к 100 % летальности мышей. Водный экстракт лабазника обыкновенного не влиял на количественные показатели судорог у животных, получавших инъекции тиосемикарбазиды. В отличие от фитопрепарата феназепам увеличивал латентный период первых судорог на 84 % и более чем вдвое снижал количество судорог. При защите феназепамом в течение 90 мин наблюдения после внутрибрюшинного введения тиосемикарбазиды не отмечалось гибели экспериментальных животных.

Выводы. Таким образом, водный экстракт лабазника обыкновенного не оказывал противосудорожного действия при моделях эпилептических состояний, вызванных введением агентов, нарушающих деятельность ГАМК-ергической системы и провоцирующих судорожные припадки. Следовательно, механизм противотревожного действия водного экстракта лабазника обыкновенного не реализуется через влияние на ГАМК-ергическую систему головного мозга.

Изучение антистрессорной и мнестической эффективности препарата Магне В6 у студентов в условиях психоэмоционального стресса

А. Г. Калачева

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Иваново

Цель. Установить эффективность коррекции когнитивных нарушений препаратом Магне В6 у молодых людей 19 – 25 лет при различных уровнях психоэмоционального стресса и в условиях эксперимента.

Методы. В наблюдении участвовали 89 студентов ИвГМА, обоего пола в возрасте от 19 до 25 лет. Исследование проводилось в предэкзаменационный и экзаменационный период. В первую группу вошли 58 человек, получавших терапию Магне В6 по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 недель (288 мг магния в сутки), затем по 2 таблетки 2 раза в день в течение 6 недель (192 мг магния). Контрольная группа включала 31 студента, не получающих терапию. У всех молодых людей дважды (день 0 и день 60) оценивался уровень стресса по методике ИДИКС, исследовались параметры памяти и внимания по программе ДИАКОР, проведена оценка дефицита магния и пиридоксина.

Результаты. Курсовой прием препарата Магне В6 значимо снизил уровень психоэмоционального стресса, за счет уменьшения переживания хронического стресса и проявлений личностных и поведенческих деформаций, что характеризовалось снижением тревоги, агрессии, депрессии, астении и нарушения сна. Наблюдалась тенденция к уменьшению переживания острого стресса, что проявлялось в улучшении общего самочувствия, настроения, сосредоточения внимания, вспоминания нужной информации. Отмечалось значимое улучшение когнитивных функций, а именно параметров слухоречевой, зрительной и двигательной памяти за счет улучшения проведения нервного импульса в задних и передних структурах левого и правого полушарий. Двухмесячный прием препарата Магне В6 уменьшил проявления дефицита магния и гиповитаминоза В6. Данные эксперимента, проведенного на крысах, подтверждают антистрессорное действие препарата магния. Прием препарата активировал ориентировочно-исследовательское поведение животных, снизил страх и эмоциональность в тесте «открытое поле» и при изучении норкового рефлекса.

Выводы. Курсовой прием препарата Магне В6 является эффективным способом фармакологической коррекции дефицита магния и гиповитаминоза В6, оптимизации памяти и уменьшения негативных проявлений психоэмоционального стресса в условиях интенсивной интеллектуальной деятельности у молодых людей.

Изучение полиморфизма генов CYP2C19, CYP2D6 у детей различных этнических групп, проживающих на территории Астраханского региона

Б. И. Кантемирова¹, В. И. Григанов¹,

А. К. Стародубцев², Д. А. Сычев²,

М. В. Асеев³, О. С. Глозов³

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Астрахань;

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва;

³ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Цель. Выявить особенности распределения частот генотипов CYP2D6 (G1934A), CYP2C19 (G681A) по полиморфным маркерам у детей, татарской, ингушской и чеченских этнических групп, проживающих на территории Астраханского региона.

Методы. В качестве биологического материала использовалась цельная кровь, полученная из кубитальной вены. Определение полиморфизма генов осуществляли методом полимеразной цепной реакции, в лаборатории пренатальной диагностики ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург. В исследование вошли 150 человек в возрасте от 2 до 18 лет. В каждую этническую группу было отобрано по 50 детей. Статистическую обработку результатов осуществляли методами непараметрической статистики с использованием программы GraphPad. Для

сравнения распределения частот генотипов использовали метод χ^2 и метод Фишера. Для изучения равновесного распределения частот генотипов в исследуемых этнических группах использовали формулу Харди – Вайнберга. Группа, согласно уравнению Харди – Вайнберга, считалась равновесной при $p > 0,05$.

Результаты. Группа исследования ($n = 150$), согласно уравнению Харди – Вайнберга, была равновесной ($p > 0,05$). Сравнительное распределение частот генотипов CYP2C19 и CYP2D6 в трех этнических группах детей, выявлены достоверные отличия, характеризующие этнические особенности. Генотипы CYP2C19 и CYP2D6, ассоциированные как с быстрой, так и с медленной скоростью метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2D6 и CYP2C19 у детей чеченской, ингушской и татарской национальностей по частоте встречаемости статистически достоверно отличались друг от друга.

Выводы. Проведенное исследование показало наличие этнической специфичности в распределении частот генотипов изоферментов CYP2C19 и CYP2D6 цитохрома P450. Данные особенности заслуживают внимания и требуют дальнейшего более глубокого изучения для разработки алгоритмов персонализированной фармакотерапии.

Антипаркинсоническая активность инъекционной формы гимантана в сравнении с амантадином сульфатом в эксперименте на мышах

И. Г. Капица, И. И. Кокшенев

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Единственным препаратом, используемым в терапии болезни Паркинсона в виде внутривенных инфузий для купирования кризовых состояний, двигательных декомпенсаций и дискинезии, обусловленных приемом леводопы, является амантадин сульфат. К недостаткам амантадина относятся: незначительный контроль ригидности и тремора, возможность развития толерантности при длительном приеме, наличие побочных эффектов со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН разработана инъекционная лекарственная форма гимантана — N-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорид — нового оригинального препарата, производного адамантана, обладающего широким спектром противопаркинсонической активности и лишённого ряда побочных эффектов амантадина. Цель работы: провести сравнительный анализ антипаркинсонической активности инъекционной формы гимантана и амантадина на моделях паркинсонического синдрома (ПС) у мышей.

Исследования проводились на 3 стандартных моделях ПС.

На модели ареколинового тремора гимантан обладал выраженным антитреморным действием, в отличие от амантадина, усиливавшего тремор. Так, при введении гимантана (10 мг/кг в/б и 5 мг/кг в/в) продолжительность ареколинового тремора у белых аутбредных мышей уменьшалась в 1,78 и 2,3 раза по сравнению с группой ареколина соответственно. На модели нейролептической каталепсии гимантан (10 мг/кг в/б и 5 мг/кг в/в) снизил каталептогенный эффект галоперидола, уменьшив время нахождения белых аутбредных мышей в неудобной позе в 1,6 и 1,8 раза соответственно, тогда как амантадин — в 1,1 раза. На модели ПС, вызванного введением МФТП мышам линии C57BL/6, действие гимантана (10 мг/кг в/б и 5 мг/кг в/в) было сравнимо с активностью амантадина (20 мг/кг в/б). Препараты уменьшали проявление ригидности (увеличили длину шага) и олигокинезии (повысили двигательную активность в «Открытом поле» и время удержания на «Вращающемся стержне») по сравнению с группой МФТП.

Таким образом, гимантан в инъекционной лекарственной форме при парентеральном введении на различных моделях ПС обладает выраженным противопаркинсоническим действием, сравнимым или превосходящим активностью амантадина. Активность гимантана в инъекционной форме проявляется в диапазоне доз 5 – 10 мг/кг, а амантадина — от 20 мг/кг. Гимантан, но не амантадин, эффективно устраняет дрожательные проявления на моделях тремора, вызванного ареколином. По устранению нейролептической каталепсии действие гимантана превосходит активность амантадина.

Применение математического планирования с целью обоснования выбора вспомогательных веществ при разработки таблеток тропоксина

Е. Ю. Карбушева, Е. В. Блынская

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Обоснование выбора вспомогательных веществ для разработки таблеток тропоксина методом математического планирования.

Методы. Тропоксин и вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза 102, лактозы моногидрат 80 Amst–elchema D.V., прежелатинизированный крахмал Sepistab, Лудипресс BASF, магния стеарат, кальция стеарат. Для оценки технологических характеристик модельных смесей и таблеток использовали общепринятые методики определения сыпучести, прочности на сжатие, распадаемости. Таблетки получали методом прямого прессования на РПП-2. Влияние факторов на технологические характеристики таблеток оценивали по следующим показателям: прочность на сжатие (кг/см^2), распадаемость (с). Факторы, влияющие на технологические характеристики таблеточной массы и таблеток: А — наполнитель: a_1 — лактоза, a_2 — МКЦ, a_3 — прежелатинизированный крахмал sepistab, a_4 — лудипресс; В — антифрикционные вещества: b_1 — магния стеарат, b_2 — кальция стеарат; С — размер частиц: c_1 — 10 – 100 мкм, c_2 — 10 – 500 мкм. Сумма квадратов отклонения и фактор Фишера рассчитывали с помощью трехфакторного дисперсионного анализа.

Результаты. Исходя из полученных значений было выявлено, что наибольшее влияние на сыпучесть оказывает наполнитель, фактор А — 88,31 %, наименьшее — фактор В — 0,03 %. Степень влияния каждого фактора на прочность на сжатие: $K_A = 69,31$ %, $K_B = 0,41$ %, $K_C = 29,03$ %. Следовательно, наибольшее влияние на прочность на сжатие оказывает фактор А — наполнитель, в меньшей степени фактор С — размер частиц. Степень влияния факторов на распадаемость составила: 97,77 % для фактора А, 0,04 % для фактора В, 0,44 % для фактора С. Наибольшее влияние на распадаемость оказывал фактор А — наполнитель, остальные факторы показали низкое значение воздействия на распадаемость, и их влияние на скорость дезинтеграции таблетки незначительна.

Выводы. Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что на качество таблеток в основном влияют наполнители, в меньшей степени размер частиц.

Влияние прегна-*d*-пентанов на клетки HELA и мононуклеарной фракции клеток периферической крови

Е. Н. Карева¹, И. С. Левина², Л. Е. Куликова²,
О. С. Горенкова³, А. Е. Маняхина¹, Д. А. Тихонов¹

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

Минздравоуразвития РФ, Москва;

²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва;

³МОНИИАГ, Москва

Цель. Изучение связывания новой серии пентанов с РП на двух моделях — мононуклеарной фракции клеток (МНФК) периферической крови и в культуре клеток HeLa и их влияния на выживаемость клеток этих культур и на уровень продукции ФНО- α МНФК.

Методы. Стероиды — 16 α ,17 α -спиропентанопрогестерон (I), 3-оксим 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона (II), 19(E)-19-метокси-3,20-диоксо-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-4-ен (III), 16 α ,17 α -циклогексано-5 α H-прегнан-3,20-дион (IV), 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексано-5 α H-прегнан-3,20-дион (V), 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексано-5 α H-прегнан-3,20-дион (VI) синтезированы в лаборатории стероидов (зав. — профессор д.х.н. А. В. Камерницкий) Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН. Забор крови из локтевой вены производили в первую фазу менструального цикла у 32 женщин. МНФК периферической крови выделяли стандартным методом. Клетки HeLa получены из банка клеток Всероссийского научного центра молекулярной диагностики и лечения. Относительная связывающая активность соединений в культурах клеток изучалась методом радиолигандного анализа. Определение количества цитокинов в среде инкубации МНФК

проводили с использованием ИФА наборов («Вектор-Бест») по инструкции. Влияние пентаранов на жизнеспособность (метаболическую активность) клеток оценивалось с помощью МТТ-теста. Статистическую обработку проводили с использованием ПО Statsoft Statistica и MS Excel.

Результаты. Максимальная связывающая активность с клетками HeLa была у соединения V (88 %). Далее по убыванию следуют пентараны III (86 %), IV (82 %), VI (76 %), II (61 %) и I (55 %). В случае с МНФК максимальная связывающая активность с РП была у соединений I (104 %) и IV (103 %). Далее по убыванию следуют соединения III (99 %), V (77 %), VI (72 %) и II (67 %). Наиболее эффективно подавляют жизнеспособность клеток HeLa IV и III (на 48 и 44 %, соответственно). В то же время изученные препараты достоверно не влияют на пролиферативную активность МНФК. Инкубация культуры клеток МНФ с соединениями IV и III привела к увеличению выработки клетками ФНО- α на 25 и 20 %, соответственно. Корреляционный анализ подтвердил рецептор-опосредованность эффекта исследуемых стероидов на цитокинопродукцию ($r = 0,84$).

Выводы. Соединения III и IV при максимальном подавлении жизнеспособности клеток HeLa не оказывают цитостатического действия на иммунокомпетентные клетки и стимулируют продукцию последними цитокинского цитокина — ФНО- α . Перечисленные свойства этих соединений свидетельствуют об их потенциальной пользе в онкогинекологической практике.

Использование модели вирусной динамики и популяционных методов для раннего предсказания результата длительной PEG-IFN терапии вируса гепатита С

Т. А. Карелина¹, С. В. Виноградова¹,
П. Ван Дер Грааф², Н. Бенсон³

¹Институт системной биологии СПб
(Московское отделение), Москва;

²Pfizer, Pharmacometrics, Global Clinical Pharmacology,
Walton Oaks, UK;

³Xenologiq Ltd. Denne Hill Business centre, Canterbury, UK

Цель. Применить популяционное моделирование для обработки фармакокинетических-фармакодинамических (ФК-ФД) данных (концентрации PEG-IFN в плазме и количество вируса HCV RNA у 24 HIV/HCV-инфицированных пациентов из работы А. Н. Talal et al., (2006)) и предсказания результатов лечения (устойчивый вирусологический ответ (SVR) или его отсутствие (NR) после 6 мес терапии) по первым двум неделям лечения.

Методы. Математическая модель динамики вируса гепатита С (HCV), предложенная Нойманом (А. U. Neumann et al., 1998) и развитая в дальнейшем (E. Snoeck et al., 2010) ранее использовалась для описания кинетики и взаимодействия клеток-мишеней, инфицированных клеток и вирусов в HIV/HCV инфицированных пациентах. В данной работе мы применили популяционный ФК-ФД подход (нелинейные модели смешанных эффектов, NLME) для получения как индивидуальных, так и популяционных значений параметров модели Ноймана, используя программный пакет для популяционного моделирования, NONMEM 7. Предпочтительная модель была выбрана на основании оценок точности параметров, и минимального значения отрицательного логарифма функции правдоподобия.

Результаты. ФК-ФД модель вирусной динамики была успешно отфитирована, со всеми коэффициентами вариации $CV < 50$ %. Внесение межиндивидуальной вариабельности (IIV) на EC_{50} и скорость убыли инфицированных клеток (δ) улучшило качество фитинга и уменьшило остаточную необъясненную вариабельность Σ с 23 до 7 %. Анализ выявил, что EC_{50} , V_0 (начальная концентрация HCV RNA) и δ имеют разные средние значения для SVRs и NRs. Предположив, что существуют субпопуляции пациентов с разными значениями этих параметров, и эти субпопуляции соответствуют популяциям SVR и NR, мы применили анализ «смешанных моделей» (mixture model) в NONMEM. Таким образом непосредственно при обработке данных автоматически проводилось определение принадлежности пациента к одной из субпопуляций. Этот метод дал только одно неправильное предсказание на 24 пациента из набора данных и 4 % неправильных предсказа-

ний на 2400 пациентов с симулированными по ранее отфитированной оптимальной модели двухнедельными данными, что близко к предсказательной способности метода, описанного в работе (E. Snoeck et al., 2010) и основанной на данных для более длительных сроков.

Выводы. Таким образом, популяционный ФК-ФД анализ смешанных моделей с использованием модели динамики HCV может быть успешно применен для предсказаний результата длительного лечения на основе данных за короткие промежутки времени.

Анализ влияния терапии опухоли на выживаемость с помощью интегральной модели PK-PD и параметрической модели пропорциональных рисков

Т. А. Карелина, К. В. Титоренко

Институт системной биологии СПб
(Московское отделение), Москва

Цель. Построить модель влияния цетуксимаба (моноклональное антитело, ингибитор рецептора EGFR) на выживаемость мышей с ксенотрансплантатом опухоли людей, больных метастатическим колоректальным раком, с использованием в качестве промежуточного биомаркера фосфорилированного EGFR.

Методы. Построение модели проводилось в несколько этапов. Сначала строилась фармакокинетическая модель действия цетуксимаба, затем — фармакодинамическая модель, где в качестве ответа брался процент ингибирования фосфорилированного EGFR, потом строилась модель роста опухоли относительно начального размера в зависимости от количества этого биомаркера, и в конце исследовалось влияние изменения размера опухоли на выживаемость. Данные по фармакокинетике цетуксимаба в плазме мышей после введения под брюшину, ингибированию EGFR, а также по росту опухоли и выживаемости брались из литературы (Luo et al., 2005; Tjink et al., 2006). В качестве фармакокинетической модели была выбрана одно-компарментная модель с абсорбцией первого рода. Полученные фармакокинетические параметры затем использовались в фармакодинамической модели непрямого ответа. Для описания функции выживаемости использовалась полностью параметрическая модель пропорциональных рисков с функцией риска Вейбулла, а в качестве предикторной переменной — относительный размер опухоли. Все расчеты и фиттинг параметров осуществлялись при помощи программы DBSolve Optimum.

Результаты. Были построены модели относительного роста опухоли с течением времени и функции выживаемости. Модели удовлетворительно описывают данные по фармакодинамике цетуксимаба и выживаемости мышей. Увеличение доли ингибирования EGFR до 30 % приводит к уменьшению относительного размера опухоли, что в свою очередь ведет к увеличению выживаемости исследуемых мышей.

Выводы. Выявленные количественные взаимосвязи между фосфорилированным EGFR как биомаркером и размером опухоли, а также между размером опухоли и общей выживаемостью указывают на возможность использования этого биомаркера при исследовании влияния цетуксимаба на выживаемость мышей. Предложенный метод позволяет предсказывать результаты лечения и анализировать разные варианты терапии. В частности, при лечении цетуксимабом в комбинации с другими препаратами еще больше увеличивает выживаемость мышей. Использование аллометрического шкалирования и новых данных на реальных пациентах поможет прогнозировать результаты клинических испытаний на ранней стадии.

Фармакология работоспособности и выносливости в спорте высоких достижений

В. Н. Каркищенко, С. Л. Люблинский

ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН,
Московская область, пос. Светлые горы

Цель. Поиск недопинговых лекарственных средств для повышения адаптации организма спортсменов к чрезвычайным физическим нагрузкам в режиме работы «до отказа».

Методы. Для изучения энергопродукции и поиска метаболических мишеней для фармакологических средств были проведены исследования на мышах, крысах и мини-свиньях. В качестве методов оценки использованы тесты вынужденного плавания (мышь, крысы), бег на тредбане (мини-свинья), чувствительности к гипоксии (крысы) и ротород (крысы).

Результаты. Установлено, что препараты, содержащие аргинин, креатинол, трианобол, женьшень, китайский лимонник, родиола розовая нормализуют нарушение анаэробной алактатной продукции энергии.

Левокарнитин, скутамил-С, мидокалм, натрий оксидуриат нормализуют процессы анаэробной лактатной продукции энергии.

Использование цитохрома С, таурина, оротовой кислоты, нобена, пирасетама, железопорфириновых соединений, витаминных группы В, С, А, Е, карнитина, милдроната, элеутерококка, заманихи активируют процессы аэробной продукции энергии, уменьшают негативные проявления промежуточных продуктов обмена.

Особую часть наших исследований составил поиск новых средств на основе регуляторных пептидов. С помощью методов гидролиза, экстракции и препаративного выделения с использованием сверхкритических флюидных технологий получены группы регуляторных пептидов, содержащих от 2 или 3 до 20 аминокислот.

Низкомолекулярные пептиды (до 5 кДа) обладали выраженным позитивным действием на выносливость, работоспособность, повышением устойчивости к гипобарической гипоксии. Существенно улучшалась способность (в 1,5 – 2,0 раза) животных к преодолению физических и психоэмоциональных нагрузок. На 35 – 50 % укорачивался период восстановления после выполнения работы в режиме «до отказа». На исследуемые вещества оформлены патентные заявки.

Установлено, что влияние регуляторных пептидов более выражено на фоне применения специальных микронутриентов, включающих янтарную, фумаровую, линолевую кислоту, лецитин, среднецепочечные триглицериды, витамины, минеральные вещества (Fe, Ca, Cu и др.), топинамбур, лактит, стевизид. На основании этого нами созданы высокобелковые растворимые составы «Полипен», «МиоАктив» и «МиоАктивСпорт» из отечественных субстанций. Препараты предназначены для питания лиц, испытывающих повышенные физические и психоэмоциональные нагрузки, обеспечивая потребности в основных макро- и микронутриентах, а также содержат ряд компонентов, корректирующих метаболические нарушения и повышающих устойчивость тканей к гипоксии. Они снижают содержание уровня лактата в организме, что увеличивает работоспособность спортсменов и ускоряет восстановление мышц после физических нагрузок. Оказывают стресс-лимитирующее и адаптогенное воздействие. Запатентованы в РФ.

Выводы. Наиболее перспективными средствами для повышения работоспособности и выносливости в спорте высоких достижений являются препараты на основе регуляторных пептидов, используемые на фоне микронутриентов, содержащих важнейшие энергообеспечивающие вещества.

Биологические модели в инновационной фармакологии

Н. Н. Каркищенко, Ю. В. Фокин

ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН, Московская область, пос. Светлые горы

Цель. Концептуальные подходы биомедицины предопределяют переход от выбора животных для эксперимента к созданию специализированных линий под задачи исследования. Планирование эксперимента начинается с постановки задачи для специалиста-генетика по получению генномодифицированных животных под будущие исследования.

Методы. В инновационной фармакологии уже нельзя просто «взять животное», а следует, или выбрать между все возрастающим числом хорошо описанных видов животных инбредных трансгенных, нокаутных линий, или, что более оправданно, создать свои оптимизированные линии генетически модифицированных животных.

Результаты. Для качественных фармакологических исследований по принципам GLP особое значение имеет очистка лабораторных животных гнотобиологическими методами, получение SPF-статуса и содержание их в вентилируемых клетках и изоляторах. Эти методы внедрены в Научном центре биомедицинских технологий РАМН.

Для создания моделей лабораторных животных, позволяющих визуально следить за результатами клеточной терапии, в Центре проводится работа по переводу гена зеленого белка на генотипы мышей линий C57BL/6, IOR/Hab, мышам аутбредной популяции ICR, крысам и мини-свиньям. Получено 23 поколения мышей B10. GFP и 11 поколений мышей B10CWalb. GFP с геном зеленого белка, осуществляется перевод гена зеленого белка на мышей линий IOR/Hab, BL/6 и GCR. В Центре созданы праймеры для определения наличия гена зеленого белка в тканевых образцах с помощью полимеразно-цепной реакции.

На созданных в Центре биологических моделях лабораторных животных изучается возможность клеточной терапии сахарного диабета типа 2, пародонтоза и других заболеваний. В Центре содержатся и воспроизводятся линии лабораторных мышей с врожденным диабетом типа 2, пародонтозом, опухолями молочной железы, геном зеленого белка, ведется работа по выведению лабораторных крыс низко- и высокоустойчивых к гипоксии, высокочувствительных к звуковым раздражителям, выведена популяция светлогорских мини-свиней. Создана модель стойкого токсического гепатита на мини-свиньях светлогорской популяции.

В 2010 г. в Центре нами впервые в мировой практике было установлено, что не только животные, но и человек способен генерировать сигналы в ультразвуковом диапазоне. Были найдены сходства и различия информативных параметров ультразвуковой вокализации (УЗВ), которые позволяют использовать ее как инструмент при моделировании разнообразных психоэмоциональных состояний, включая стрессорное воздействие, а также для исследования эффектов фармакологических средств.

Установлено, что изменение нейромедиаторного пейзажа, обусловленное накоплением ацетилхолина, норадrenalина, серотонина, дофамина и γ -аминомасляной кислоты, влияет на характер проявления УЗВ за счет преобразования частотных характеристик и их спектральной плотности мощности, а также коррелирует с изменением длительности различных поведенческих реакций животных.

Выводы. Фармакологические исследования инновационных средств требуют новых подходов как в выборе адекватных животных, так и биологических моделей, основанных на их использовании.

Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения золпидема и его комбинации с мелатонином у пациентов с пресомническими расстройствами

Н. В. Карнушина

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель. Выполнить сравнительную оценку эффективности и безопасности применения золпидема и его комбинации с мелатонином у пациентов с пресомническими расстройствами.

Методы. В исследование включен 61 пациент в возрасте от 35 до 65 лет с пресомническими расстройствами. Пациенты рандомизированы на 2 группы: I группа ($n = 31$) — пациенты, получавшие золпидем в дозе 10 мг/сут, перорально, в 22.00; II группа ($n = 30$) — пациенты, получавшие золпидем в дозе 10 мг/сут, перорально, в 22.00 и мелатонин 1,5 мг/сут, перорально, в 22.30. Продолжительность исследования — 12 недель. Контрольная группа — 20 человек без нарушений сна. На фоне лечения выполнялись: исследование динамики клинического фенотипа пациентов, показателей церебральной гемодинамики, электрофизиологического статуса, гормонально-метаболического профиля крови пациентов. Статистическую обработку материала исследования проводили на основе Statistica 7.0.

Результаты. На фоне приема золпидема отмечено достоверное увеличение балла по шкалам «Количество пробуждений» и «Качество сна» по сравнению со средними значениями балла ана-

логичных шкал анкеты до назначения золпидема. Во II группе пациентов зарегистрировано достоверное увеличение среднего значения балла по шкалам «Длительность засыпания», «Длительность сна», «Количество пробуждений», «Качество сна», «Количество сновидений» и «Качество утреннего пробуждения» по сравнению с аналогичными шкалами анкеты у пациентов при назначении золпидема. Выявлены достоверное снижение средней ЛСК с уменьшением RI и выраженности асимметрии церебрального кровотока, наиболее выраженное во II группе пациентов. Прием золпидема и мелатонина сопровождался значимым увеличением индекса эффективности и общей длительности сна, снижение бодрствования внутри сна, достоверное уменьшение доли 1-й стадии сна при увеличении доли δ -сна в 3-й и 4-й его стадии. Во II группе пациентов показана достоверная нормализация уровня глюкозы в крови, уменьшение концентрации кортизола, АКТГ и серотонина при увеличении СТГ и мелатонина в крови пациентов.

Выводы. Модификация гормонально-метаболического и связанных с ним гемодинамического и электрофизиологического эффектов золпидема мелатонином способствовала усилению эффективности стандартного режима терапии пресомнических расстройств у пациентов вследствие возникновения необходимого хронобиологического стереотипа.

Проявление нейрхимической асимметрии в условиях социальной изоляции у мышей линии BALB/c

И. В. Карпова¹, В. В. Михеев², Е. Р. Бычков³,
А. А. Лебедев³, П. Д. Шабанов³

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Одним из существенных последствий социальной изоляции у грызунов является изменение функциональной межполушарной асимметрии. Показано, что у изолированных мышей линии BALB/c левое полушарие преобладает в регуляции агрессии, а правое — в контроле внутривидовой общительности (В. В. Михеев, П. Д. Шабанов, 2007). У крыс, выращенных в изоляции, активность дофаминергической системы мозга снижается (П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, 2003). Таким образом, можно предположить, что в основе изменения доминирования полушарий при изоляции лежит изменение обмена моноаминов.

Опыты проводили на самцах мышей линии BALB/c, помещенных в индивидуальные клетки на 12 недель. Контрольные мыши содержались в группах по 6–7 особей. В стриатуме, гиппокампе и коре больших полушарий правой и левой стороны мозга определяли концентрации дофамина (ДА), серотонина (5-ОТ), диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК).

Асимметрии по содержанию ДА в исследованных структурах мозга у мышей, содержащихся в группе, выявлено не было. При изоляции содержание ДА достоверно снижалось только в левом стриатуме (что, однако, не приводило к появлению асимметрии) и повышалось только в левом гиппокампе (что приводило к достоверному преобладанию ДА слева). При исследовании содержания ДОФУК было показано, что при изоляции содержание этого метаболита в правой коре снижается, хотя к появлению асимметрии это изменение не приводит. Концентрация ДОФУК в левом гиппокампе при изоляции возрастала, а в правом — практически не менялась. Это изменение приводило к появлению асимметрии по содержанию ДОФУК в гиппокампе с преобладанием этого метаболита слева. Содержание 5-ОТ в правой и левой коре мышей, содержащихся в группе, не различалось. У изолянтов количество этого медиатора в коре оказывалось достоверно меньше, чем у сгруппированных мышей, но и у них асимметрия отсутствовала. В гиппокампе у сгруппированных мышей асимметрии по 5-ОТ

не выявлено. У изолянтов по сравнению с животными, содержащимися в группе, концентрация 5-ОТ была выше только в левом гиппокампе. Во всех исследованных структурах мозга содержание 5-ГИУК (метаболита 5-ОТ) при изоляции не менялось. Вместе с тем, в правом гиппокампе отмечена выраженная тенденция к повышению концентрации 5-ГИУК.

Таким образом, у мышей линии BALB/c длительная социальная изоляция, вызывающая повышение концентраций моноаминов в левом гиппокампе, приводит к появлению левосторонней асимметрии по содержанию ДА и ДОФУК в этой структуре мозга.

Динамика лучевых свойств подушечек пальцев рук при их ишемии и дыхательной гипоксии как показатель противоишемической и антигипоксической активности лекарственных средств

А. А. Касаткин, А. Л. Ураков

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Цель. Разработка способа бесконтактной оценки противоишемической и антигипоксической активности лекарственных средств.

Методы. Изучена динамика изображения на экране тепловизора и ультразвукового прибора кистей рук взрослых добровольцев во время задержки ими дыхания и пережатия плечевой артерии до и после введения эталонных противоишемических и антигипоксических средств.

Результаты. Показано, что при глубокой стадии гипоксического и ишемического повреждения кисть выглядит на глаз синюшной, изображение ее на экране тепловизора меняет многоцветность на одноцветность, на экране ультразвукового прибора — меняет яркость на бледность. Установлено, что через одну минуту после остановки дыхания или пережатия плечевой артерии кисть изображается на экране тепловизора разноцветной за исключением подушечек пальцев, которые изображаются в синем цвете. Продление периода дыхательной гипоксии до 1,5 мин и ишемии до 5 мин приводит к расширению зоны одноцветности изображения (в синем цвете) с дистальных фаланг последовательно на средние, проксимальные фаланги пальцев, а затем на большой палец руки и на ладони. Успешное устранение гипоксии и ишемии в указанные сроки извращает динамику изображения кисти в обратной последовательности и восстанавливает многоцветность ее изображения. Обнаружено, что при ишемии предплечья и дыхательной гипоксии параллельно с описанной сменой изображения подушечек пальцев рук на экране тепловизора бледнеет их изображение на экране ультразвукового прибора и в них уменьшается ультразвуковая экзогенность. Показано, что введение эталонных противоишемических и антигипоксических средств, предотвращает развитие синюшности кожи, акроцианоза, одноцветности изображения пальцев кисти на экране тепловизора и уменьшения ультразвуковой экзогенности.

Выводы. Мониторинг изображения подушечек пальцев рук при фармакологическом воздействии в период ишемии рук или дыхательной гипоксии позволяет оценивать динамику ишемических и гипоксических повреждений бесконтактным способом.

Применение полуэмпирических квантово-химических методов для разработки ингибиторов урокиназы

Е. В. Каткова¹, И. В. Оферкин¹,
А. В. Сулимов², В. Б. Сулимов³

¹Физический факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва;

²ООО «Димонта», Москва;

³Научно-исследовательский вычислительный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва

Целью данной работы является поиск селективных ингибиторов урокиназы, который на первом этапе включал в себя применение различных методов компьютерного моделирования. Немало-

важным аспектом моделирования будущего ингибитора является аккуратный расчет энергии связывания молекулы кандидата в ингибиторы с активным центром урокиназы. В данной работе была поставлена задача разработки методики применения полуэмпирических квантово-химических расчетов для более точной оценки энергии связывания белка и кандидата в ингибиторы.

Локальная оптимизация (с использованием алгоритма BFGS) геометрии белка, лиганда и комплекса белок-лиганд и расчет энтальпии образования комплекса проводились с помощью программы MORAC и встроенного в нее модуля MOZYME для исследования электронной структуры макромолекул (например, белков). Квантово-химические вычисления производились полуэмпирическим методом PM6, после чего в конечной геометрии также рассчитывались поправки DH2X для данного метода, включающие в себя коррекции некоторых типов взаимодействий, в том числе дисперсионных и водородных связей. Растворитель — вода, в котором происходит связывания ингибитора с белком, учитывался в континуальной модели в приближении COSMO.

Были проведены расчеты энтальпии образования комплекса для ингибиторов с известными константами связывания с урокиназой и выбраны оптимальные условия для проведения вычислений, такие как: количество свободных аминокислотных остатков белка при оптимизации геометрии, выбор поправок для коррекции взаимодействий, наличие или отсутствие растворителя при оптимизации геометрии и т.п. Полученные результаты были сравнены с экспериментально определенными энергиями связывания, а также с результатами расчетов энергии взаимодействия белка и лиганда в силовом поле MMFF94 с учетом подгоночных параметров. Разработанная методика расчетов была применена для оценки энергий связывания новых кандидатов в ингибиторы урокиназы. Время расчетов при этом составило 10–15 ч на одном процессоре.

При помощи квантово-химических вычислений удалось более аккуратно рассчитать энтальпию образования комплекса белок-ингибитор без использования подгоночных параметров, к помощи которых часто обращаются при работе с силовыми полями. Полученные значения рассчитанных энергий позволяют, с учетом некоторого количества ложноположительных и ложноотрицательных значений, ранжировать ингибиторы по энергии их связывания с белком.

Изучение антигипоксической активности новых цинксодержащих соединений на модели острой гипоксии с гиперкапнией

Н. П. Катунина¹, О. В. Кухарева¹,
И. М. Гнеушев², М. П. Катунин³

¹Брянский государственный университет
им. акад. И. Г. Петровского, Брянск;

²Брянская городская больница № 1, Брянск;

³Брянская областная больница № 1, Брянск

Цель исследования — изучение влияния новых цинксодержащих соединений под шифром πQ- на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией.

Перспективными химическими соединениями для поиска веществ, повышающих резистентность организма к воздействию острой гипоксии с гиперкапнией, являются цинксодержащие производные никотиновой кислоты под шифром πQ-. Соединения впервые синтезированы доктором химических наук Э. А. Парфеновым в РОНЦ им. Н. Н. Блохина и любезно предоставлены для изучения, за что авторы выражают глубокую благодарность. Острую гипоксию с гиперкапнией у мышей вызывали помещением каждого животного в аптечный штанглаз из прозрачного стекла с притертой стеклянной пробкой объемом 250 мл. Исследуемое вещество вводили внутривенно за 1 ч до начала опыта в дозах 1, 5, 10, 25, 50 и 100 мг/кг, что соответствует 1/15–1/45 от LD₅₀. Контрольным животным вводили в те же сроки и тем же путем равный объем растворителя. Полученные результаты сравнивали с действием лекарственных средств, обладающих антигипоксической активностью, гипоксена, мексидола, эмоксипина,

этомерзола и натрия оксипутирата. Лекарственные средства сравнения вводили внутривенно в дозах 25, 50, 100 и 150 мг/кг.

Опыты произведены на 560 белых мышках-самцах линии SHR (20–26 г). Установлено, что 3 из 9 изученных соединений в условиях острой гипоксии с гиперкапнией достоверно увеличивали продолжительность жизни мышей. Так, πQ-1043 в дозах 10, 25, 50 и 100 мг/кг на 28, 33, 32 и 26 %; πQ-1050 в дозах 25, 50 и 100 мг/кг на 21, 26 и 27 % и πQ-1051 в дозе 10 мг/кг на 19 % соответственно. Наиболее активным препаратом сравнения в условиях острой гипоксии с гиперкапнией был гипоксен, который увеличивал продолжительность жизни мышей в дозах 100 и 150 мг/кг на 24 и 36 %. Мексидол, эмоксипин и этомерзол оказывали антигипоксическое действие только в дозе 100 мг/кг (на 24, 31 и 30 % соответственно), а натрия оксипутират был неэффективен в условиях данного опыта.

Таким образом, соединение под шифром πQ-1043 обладает высокой антигипоксической активностью, превышающей таковую у известных лекарственных средств, обладающих противогипоксическими свойствами, и может быть рекомендовано для дальнейшего изучения его антигипоксического действия на других моделях гипоксии.

Малотоксичные пиридиноилгидразоны димефосфона, обладающие противотуберкулезной активностью

Л. Р. Кашапов¹, Р. В. Честнова², Б. И. Бузыкин³,
Р. С. Гараев¹, В. Н. Набиуллин³, Р. Ш. Валиев²

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер, Казань;

³ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань

Димефосфон и изониазид известные лекарственные препараты, применяемые в медицине. К недостаткам димефосфона относят горький вкус и жидкое агрегатное состояние. Для изониазида — высокая токсичность и резистентность микобактерий к нему. Цель — получить новые продукты синтеза, объединяя оба действующих начала в единую молекулу, и изучить их биологические свойства.

Острую токсичность полученных пиридиноилгидразонов определяли на белых беспородных мышках и крысах обоего пола при в/б способе введения методом Беренса. Изучение бактериостатической активности пиридиноилгидразонов ВК-500 и ВК-502 в отношении микобактерий туберкулеза штамма H37Rv проводили, используя стандартную ростовую систему BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson).

Синтезирован изоникотиноилгидразон димефосфона (препарат ВК-500) и для сравнения — никотиноилгидразон димефосфона (препарат ВК-502). Оба препарата являются кристаллическими веществами, хорошо растворимыми в воде и спиртах. Средне-смертельная доза (LD₅₀) для мышей у препарата ВК-500 составляет 2005 ± 59,6 мг/кг, а препарата ВК-502 — 1788 ± ± 31 мг/кг. Для крыс токсичность препарата ВК-502 равна 2326 ± ± 48 мг/кг. По литературным данным для изониазида доза LD₅₀ составляет 151 ± 6,9 мг/кг. Таким образом, синтезированные пиридиноилгидразоны в 13–15 раз менее токсичны, чем изониазид. Препарат ВК-500, по антимикобактериальной активности уступает изониазиду. Никотиноилгидразон димефосфона (ВК-502) более активен в отношении штамма H37Rv и приближается по эффективности к изониазиду и значительно превосходит исходный гидразид никотиновой кислоты. Ранее считалось, что гидразид никотиновой кислоты не обладает противотуберкулезной активностью. Следовательно, его производное с димефосфоном привело к появлению новых биологических свойств, обусловленных не распадом новых препаратов на исходные компоненты, а присущих новой единой молекулярной структуре. Преимуществом изученных пиридиноилгидразонов ВК-500 и ВК-502 перед изониазидом является их низкая токсичность и хорошая растворимость в воде, а перед

димефосфоном — то, что они являются кристаллами. Эти свойства обуславливают перспективность их для разработки пероральных твердых лекарственных форм, удобных для применения и транспортировки.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что аза-аналоги димефосфона представляют интерес для поиска перспективных биологически активных соединений.

Изменение концентрации аминокислот под влиянием лиганд натриевого насоса: микродиализное исследование

В. А. Кашкин¹, А. Я. Багров², Э. Э. Звартау¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²Национальный институт здоровья, Балтимор, США

Целью данной серии экспериментов было определить влияние кардиоактивных стероидов маринобуфагенина (МБГ) и оубаина (ОУ) на обмен нейротрансмиттерных аминокислот (таурин, глутамат) в прилежащем ядре перегородки головного мозга крыс линии Вистар.

Методы. В экспериментах была использована методика транскраниального микродиализа, сопряженного с обратимо — фазной высокоэффективной жидкостной хроматографией с электрохимическим детектором (HPLC-ED), с использованием дериватизационной преколонки. Разделение аминокислот осуществлялось при помощи реверсивно-фазовой колонки хроматографа.

Результаты. Вначале была проведена серия экспериментов, направленная на изучение собственного эффекта кардиоактивных стероидов на внеклеточную концентрацию нейротрансмиттерных аминокислот. Было отмечено повышение уровня глутамата в первые 20 мин после введения МБГ (достоверно) ($F_{2,21} = 5,30$; $p = 0,01$) и ОУ (тенденция) по сравнению с эффектом растворителя (0,5 % раствор ДМСО). Были также получены данные, что в/б инъекции МБГ или ОУ достоверно повышали уровень внеклеточного таурина в первые 20 мин после введения ($F_{2,22} = 18,31$; $p = 0,0001$). Аналогичное действие оказывал этанол в обеих исследованных дозах 1 и 2 г/кг массы тела животного ($F_{2,22} = 6,31$; $p = 0,0075$). В дальнейшем эксперимент состоял в совместном введении МБГ, ОУ или растворителя и этанола. Было установлено, что этанол в дозе 2 г/кг массы тела вызывал наибольшее повышение внеклеточного уровня таурина в прилежащем ядре перегородки головного мозга крысы. Введение МБГ и ОУ с последующей инъекцией этанола сопровождалось достоверно более высоким эффектом в отношении динамики изменения концентрации таурина ($F_{2,167} = 8,699$; $p < 0,001$) и выявило достоверное увеличение концентрации глутамата ($F_{2,144} = 3,97$; $p = 0,0001$) во внеклеточной жидкости в области прилежащем ядре перегородки головного мозга.

Выводы. Данное исследование показывает связь между эндогенными блокаторами Na/K-АТФазы и нейротрансмиттерными аминокислотами. В больших дозах маринобуфагенин может проявлять нейротоксический потенциал в связи с повышением активности глутаматергической системы. Вместе с тем, под действием маринобуфагенина параллельно происходит повышение концентрации таурина, что можно трактовать, как защитно-приспособительную реакцию. Изменение активности системы «Na/K-АТФаза-эндогенные лиганды» может быть фактором риска развития алкогольной зависимости.

Изотермичность, изоосмотичность, изощелочность, изоувлажненность и гипоосвещенность локальных офтальмофармакологических воздействий повышают их безопасность и точность

М. Л. Кашковский¹, А. Л. Ураков²

¹ООО «Поликлиника «Медлайф», Пермь;

²Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Цель. Повышение безопасности и точности локальных офтальмофармакологических воздействий.

Методы. Изучены особенности локальной офтальмофармакодинамики глазных капель и растворов для инъекций в органах зрения поросят и пациентов.

Результаты. Стандарты качества глазных капель и растворов для инъекций, а также стандарты их эпибульбарных инстилляций и инъекций не обеспечивают стандартизацию температуры, осмотичности, щелочности, увлажненности и освещенности глаз, поэтому введение лекарств вызывает в них не прогнозируемое возбуждение термо-, осмо-, хемо-, гидро- и светорецепторов, что изменяет локальное действие лекарств. Показано, что наиболее вероятным последствием неспецифического (физико-химического) местного действия глазных капель и растворов для инъекций на глаз сегодня является его холодовое, солевое, кислотное и световое раздражение и воспаление. Выяснено, что лидером агрессивного действия среди современных глазных капель является раствор 20 % натрия сульфацила, а среди растворов для инъекций — раствор 76 % урографина. Результаты показывают, что введение 1–2 капель раствора 20 % сульфацила натрия в конъюнктивальную полость вызывает холодовое и «солевое» раздражение конъюнктивы, некроз эпителиоцитов и конъюнктивит, что проявляется локальной гипертермией и гиперемией склер, чувством жжения в глазу, слезоточивостью и блефароспазмом, переходящим затем в период учащенного мигания век. В то же время, введение этих средств в орган зрения после предварительного их разведения водой вплоть до изоосмотической активности, нагревания вплоть до уровня изотермии и защелачивания вплоть до уровня изощелочности не вызывает некроз эпителиоцитов, блефароспазм, слезоточивость, гипертермию, гиперемию склер и чувство жжения в глазу. Минимизировать местное раздражающее действие современных глазных капель и растворов для инъекций на глаз предлагается путем их применения в условиях изотермичности, изоосмотичности, изощелочности, изоувлажненности и гипоосвещенности глаза рассеянным желтым светом, что исключает дегидратационный некроз тканей, световое повреждение сетчатки, и уменьшает до минимума местное раздражающее действие лекарств и медикаментозное воспаление глаза.

Выводы. Изотермичность, изоосмотичность, изощелочность, изоувлажненность и гипоосвещенность взаимодействия лекарств с органом зрения повышает безопасность и точность офтальмофармакологических воздействий.

Активность 1,3-дизамещенных производных индола и имидазо[1,2-а]бензимидазола в сочетании с вискоэластиком Визитоном-ПЭГ при эпибульбарной и внутрикамерной анестезии глаза

А. В. Киселев¹, П. А. Галенко-Ярошевский², С. Н. Сахнов¹, В. А. Анисимова³, К. Ф. Суздальев³

¹Краснодарский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. С. Н. Федорова», Краснодар;

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

³Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону

Цель. Выявить среди 1,3-дизамещенных производных индола (ПИ) и имидазобензимидазола (ПИБИ) вещества, обладающие высокой терминальной обезболивающей активностью для возможного применения как самостоятельно, так и в сочетании с вискоэластиком Визитоном-ПЭГ (В-ПЭГ) при эпибульбарной и внутрикамерной анестезии глаза.

Методы. Эпибульбарную и внутрикамерную анестезию изучали в опытах на роговице глаз кроликов, используя методические подходы, описанные Ю. Д. Игнатовым и соавт. (2005) и разработанные на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета. Исследованию были подвергнуты 30 соединений ПИ и 20 — ПИБИ, синтезированные в Южном федеральном университете. Морфо-функциональное состояние эпителия и эндотелия роговицы исследовали с помощью трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии.

Результаты. В процессе сравнительного исследования местноанестезирующей (МА) свойств ПИ и ПИБИ, дикаина, лидокаина и инокаина, взятых отдельно и в сочетании с В-ПЭГ, выявлены вещества и их композиции с В-ПЭГ, обладающие высокой специфической активностью, превосходящей таковую референтных препаратов. Наиболее активной при эпибульбарной и, особенно, внутрикамерной анестезии оказалась композиция РУ-1117 (лабораторный шифр) + В-ПЭГ, которая по продолжительности полной анестезии и общей длительности обезболивания в 2,3 и 2,1 раза соответственно превосходит РУ-1117 + физиологический раствор. При этом РУ-1117 + В-ПЭГ вызывает расширение зрачка, не индуцирует значимых изменений морфо-функционального состояния эпителия и эндотелия роговицы.

Выводы. Среди ПИ, ПИБИ и референтных препаратов наиболее выраженное МА действие как при эпибульбарной, так и внутрикамерной анестезии проявляет РУ-1117 + В-ПЭГ; вызывает расширение зрачка (при введении в переднюю камеру глаза), не оказывает раздражающего и повреждающего действия на эпителий и эндотелий роговицы. Композиция РУ-1117 + В-ПЭГ в перспективе (после исследования хронической токсичности) может быть использована для внутрикамерной анестезии глаза.

Нарушения проводимости при антиаритмической терапии у работников железнодорожного транспорта

Е. А. Киселева¹, Г. А. Батищева², И. В. Коноплина²

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД», Воронеж;

²ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздравсоцразвития РФ, Воронеж

Цель. Анализ безопасности назначения антиаритмических препаратов у работников железнодорожного транспорта

Методы. Анализ историй болезни 220 больных, госпитализированных в 2011 г., среди которых выделены группы: машинисты и их помощники ($n = 162$), диспетчеры ($n = 11$), работники пути ($n = 47$). Диагноз гипертоническая болезнь (ГБ) отмечен у 75 чел. (34%), постмиокардитический кардиосклероз — 75 чел. (33,6%), ИБС — 35 чел. (15,9%), вегето-сосудистая дистония — 19 чел. (8,6%), сочетание постмиокардитического кардиосклероза и ГБ у 14 чел. (6,3%), хроническая ревматическая болезнь сердца — 1 больной, гипертрофическая кардиомиопатия — 1 чел., манифестирующая суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия (пучок Кента) — 1 чел. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ на аппаратах систем Labtech (Венгрия), Shiller (Швейцария), Philips (США), Кардиотехника и ДМС (Россия). Антиаритмическую терапию получали 27 человек, включая препараты IC группы этазин (22 чел.), пропанорм, (4 чел.), либо последовательный прием этазина и пропанорма (7 чел.)

Результаты. Нарушения ритма выявлены в 96,9% случаев; из них наджелудочковая и/или желудочковая экстрасистолия в патологическом количестве — 16,5%; наличие пароксизмальных наджелудочковых тахикардий — 3,8%, желудочковая пароксизмальная тахикардия — 1,5%. У 33,9% обследованных лиц регистрировались нарушения проводимости: СА блокада 2 степени (типа 1, типа 2) — 30,9%; транзиторная АВ блокада I степени — 32,7%, АВ блокада II степени (типа Мобитц 1, Мобитц 2) — 20%. Антиаритмические препараты принимались в средних терапевтических дозах с достижением терапевтического эффекта, однако контрольное обследование выявило в 7 случаях (26%) осложнения в виде нарушений проводимости: на фоне приема этазина (4 чел.), пропанорма — у 1 больного, при последовательном назначении препаратов — у 2 человек. У данных пациентов регистрировались АВ блокады I степени (3 чел.) и АВ блокада I степени + АВ блокада II степени тип Мобитц 2, в сочетании с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса — 1 чел., АВ узловая блокада I степени постоянная — 1 чел., замедление АВ проводимости + замедление внутрисердечной проводимости — 1 чел., СА блокада II степени — 1 чел.

Выводы. Терапия нарушений ритма проводится преимущественно препаратами IC группы, которые в 26% случаях вызывают нарушения проводящей системы, что может ухудшать прогноз с риском потери профессиональной пригодности.

Метаболические ферментные системы у больных СД 2 типа и их фармакологическая коррекция ксимедоном

Т. А. Киселева¹, С. Ю. Гармонов²

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Казань;

²Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань

Цель. Оценить состояние метаболических систем ацетилирования, микросомального окисления, антиоксидантной защиты у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2), установить их взаимосвязь и возможности фармакологического воздействия на эти системы.

Методы. Обследовано 127 больных с СД 2 типа (из них 61 пациент без сопутствующих гнойных инфекций кожи и мягких тканей и 66 пациентов с осложненными гнойными инфекциями). Контрольная группа — 103 человека. Проводилось общеклиническое обследование, фенотип ацетилирования и фенотип окисления определялись неинвазивными методами, модифицированными нами на основании установления фракции дозы изониазида, экскретируемого с мочой и среднего уровня содержания антипирина в слюне спектрофотометрическим методом. Определение антиоксидантной емкости крови проводилось методом гальваностатической кулонометрии.

Результаты. Быстрый тип ацетилирования является преобладающим у больных СД 2 типа — 62%. На основании изучения состояния метаболических ферментных систем ацетилирования и микросомального окисления с использованием комплекса фармакогенетических методов установлена взаимосвязь течения СД 2 типа с фенотипами ацетилирования и окисления. По фенотипу окисления больные СД распределяются на средний — 26% и медленный типы — 74%, что отличает их от здоровых людей, имеющих тримодальное распределение (быстрый, средний и медленный фенотипы). Ксимедон оказывает индуцирующий эффект на процессы ацетилирования. У больных СД 2 типа преобладает быстрый фенотип ацетилирования. Скорость ацетилирования имеет тенденцию к увеличению с возрастанием длительности СД 2 типа, декомпенсации углеводного обмена и прогрессирования диабетической нефропатии. У больных СД 2 типа с увеличением длительности заболевания, наличием декомпенсации и стадий микро- и макроальбуминурии замедляется элиминация тест-препарата окисления антипирина. У больных СД 2 типа снижение активности процессов перекисного окисления липидов характеризуется уменьшением интегральной антиоксидантной емкости крови. Ксимедон в суточной дозе 1,5 г *per os* в течение трех недель проявляет свойство повышать интегральную антиоксидантную емкость крови быстрых и медленных ацетиляторов у больных СД 2 типа.

Выводы. Ксимедон в дозе 125 мг два раза в день проявляет максимальный эффект индукции на активность N-ацетилтрансферазы, что вызывает эффект ускорения излечения больных СД 2 типа от гнойных инфекций кожи и мягких тканей.

Синтез потенциальных антидепрессантов на основе исследования взаимодействия 1,2,4-триазолов с тиранами

Е. Э. Клен, Ф. А. Халиуллин, И. Л. Никитина, Е. К. Алехин

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Уфа

Цель. Синтез новых высокоэффективных биологически активных веществ с антидепрессивной активностью на основе исследования продуктов реакций 1,2,4-триазолов с тиранами. Перс-

пективность поиска новых антидепрессантов среди производных 1,2,4-триазола обусловлена применением для лечения психических расстройств лекарственных средств, содержащих 1,2,4-триазольный фрагмент, — тразодон, нефазодон, альпразолам, триазолам и Vrotizolam.

Методы. Использовались синтетические методы органической химии. Состав и строение синтезированных соединений подтверждено спектральными методами, данными элементного анализа, а чистота — хроматографическими методами.

Результаты. Впервые проведены исследования реакций 1,2,4-триазолов с тиранами, и разработаны методы синтеза тиетансодержащих 1,2,4-триазолов, 5,6-дигидро-1,2,4-триазолов и 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов. Установлено, что реакции 1,2,4-триазолов с тиранами идут с образованием 1-(тиетан-2-илметил)-1,2,4-триазолов, 5,6-дигидро-1,2,4-триазолов и N-(тиетан-3-ил)-1,2,4-триазолов. Исследованы реакции 1-(тиетан-2-илметил)-, 1-(тиетан-3-ил)-, 1-(1-оксотетан-3-ил)-, 1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-3,5-дибром-1,2,4-триазолов с нуклеофильными реагентами, и разработаны методы синтеза 5-замещенных 2-бром-5,6-дигидро-1,2,4-триазолов, 5-амино-, 5-гидразино-, 5-алкокси-, 5-арилокси-, 5-алкилсульфанил- и 5-арилсульфанил-3-бром-1,2,4-триазолов, содержащих тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы. Взаимодействием 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1,2,4-триазола с алкохолями, фенолятами, тиолятами щелочных металлов и натриевыми солями азолов синтезированы 3-замещенные тиетан-1,1-диоксиды. Фармакологический скрининг синтезированных соединений на наличие антидепрессивной активности выявил перспективные молекулы-лидеры — 3-(2-изо-пропил-5-метилфенокситетан-1,1-диоксид, 3-фенилсульфонилтетан-1,1-диоксид и 3-метокситетан-1,1-диоксид, проявляющие выраженную антидепрессивную активность, не уступающую препарату сравнения — флуоксетину.

Выводы. Таким образом, исследование реакций 1,2,4-триазолов с тиранами позволило создать теоретическую и экспериментальную базу получения высокоэффективных биологически активных веществ, проявляющих антидепрессивную активность, и синтезировать новую комбинаторную библиотеку производных 1,2,4-триазола и тиетан-1,1-диоксида.

Изучение гепатопротекторных свойств бемитила в условиях хронической алкогольной интоксикации

Е. И. Климкина, В. Е. Новиков

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск

Цель. Поиск эффективных гепатопротекторов среди препаратов метаболического типа действия — синтетических антиоксидантов-антигипоксантов.

Методы. Опыты проведены на крысах, которым в течение месяца внутривенно вводили 40 % алкоголь в объеме 1 мл на 100 г массы животного. Опытной группе животных на фоне алкогольной интоксикации вводили бемитил в дозе 20 мг/кг/сут внутривенно за один час до введения алкоголя. На 31-е сутки от начала интоксикации животные подвергались одномоментной декапитации, в момент которой производился забор крови. Полученная в результате центрифугирования сыворотка подвергалась биохимическому исследованию с помощью биохимического анализатора. В сыворотке крови определяли активность аланиновой (АлАТ) и аспаргиновой (АсАТ) аминотрансфераз, а также лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Результаты. Через неделю после начала эксперимента у животных с алкогольной интоксикацией отмечалось общее угнетение, снижались двигательная активность, они утрачивали интерес к пище, у них снижался иммунитет, развивались гнойные инфекции, некоторые животные погибали. Токсическое поражение печени сопровождалось гиперферментемией. Активность АлАТ повышалась в 2,7 раза, активность АсАТ — в 1,3 раза, активность ЛДГ — в 1,5 раза по сравнению с показателями интактных животных. В то же время содержание общего белка в плазме крови

животных с алкогольной интоксикацией снижалось на 7 %, содержание альбуминов — на 9,2 %. У животных с алкогольной интоксикацией, получавших бемитил, изменения активности печеночных ферментов были менее выражены. По сравнению с животными контрольной группы, получавшими только алкоголь, активность АлАТ была ниже на 53 %, АсАТ — на 15 % и активность ЛДГ — на 47 %. Содержание общего белка и альбуминов приближалось к показателям интактных животных.

Выводы. Таким образом, в эксперименте бемитил защищает функцию печени в условиях алкогольной интоксикации, что позволяет рекомендовать препарат к использованию в клинической практике в качестве гепатопротектора при алкогольном поражении печени.

Изучение возможного участия нейротензиновых рецепторов NTR1 и NTR2 подтипов в механизме действия дипептидного аналога нейротензина Дилепта на модели нейромышечного препарата подвздошной кишки морской свинки

П. М. Клодт, Е. Б. Гусева

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить участие различных подтипов нейротензиновых рецепторов в механизме действия дипептидного аналога нейротензина (НТ) Дилепта на модели нейромышечного препарата подвздошной кишки морской свинки.

Методы. Использовали следующие соединения: НТ (Sigma, США); N-капроил-L-Pro-L-Tyr-OCH₃ (Дилепт) (НИИ фармакологии РАМН, Россия); избирательный антагонист НТ рецепторов SR 142948A (Tocris, США). Фрагмент подвздошной кишки беспородной морской свинки (длина 10 – 15 мм) помещали в чашку Петри с раствором Кребса (рН = 7,4). Препарат инкубировали в рабочей камере при температуре 37 °С в течение 40 мин, пропуская через раствор карбоген (95 % O₂, 5 % CO₂). Стимуляция производилась импульсами прямоугольной формы с частотой 0,1 Гц длительностью 1 мс и напряжением 60 В. Сокращения препарата регистрировались с помощью механотрона. По окончании регистрации эффекта или через 5 мин после внесения исследуемого препарата инкубационный раствор в кювете заменялся. Смена раствора Кребса в камере производилась каждые 10 – 15 мин. Активность субстанций оценивалась по отношению амплитуды после воздействия исследуемой субстанции к исходной амплитуде сокращений.

Результаты. При введении SR 142948A ($2 \cdot 10^{-9}$ М) высота пика, вызванного введением НТ ($2,5 \cdot 10^{-8}$ М) уменьшалась вдвое, что позволяет предположить, что НТ в указанной дозировке связывается с NTR1 и согласуется с гипотезой об антагонизме SR 142948A к этим рецепторам. Была показана высокая активность дилепта, вызывавшего сокращение препарата. Введение SR 142948A на фоне дилепта не влияло на интенсивность сокращения кишки. Подобное отсутствие эффекта можно объяснить, предположив, что Дилепт, как и SR 142948A, является агонистом NTR2 рецепторов НТ, но обладает меньшим аффинитетом к ним. При последовательном введении дилепта ($1 \cdot 10^{-7}$ М) и НТ ($5 \cdot 10^{-8}$ М) не наблюдалось изменений интенсивности вызванных НТ сокращений препарата. При введении дилепта ($2 \cdot 10^{-8}$ М) и НТ ($2,5 \cdot 10^{-8}$ М) отмечалось угнетение электростимулированных сокращений более чем на 70 %, однако высота пика НТ, как и в предыдущем случае, не изменялась, что может свидетельствовать об отсутствии взаимодействия Дилепта с высокоаффинными рецепторами NTR1.

Выводы. 1) Дилепт обладает выраженным физиологическим эффектом на модели изолированной подвздошной кишки морской свинки. 2) Конкурентного взаимодействия Дилепта и нейротензина обнаружено не было. 3) Наблюдается однонаправленность действия Дилепта и соединения SR 142948A. 4) Дилепт не взаимодействует с рецепторами нейротензина первого подтипа.

Гиполипидемическое действие природного триметилного производного глицина триметилглицина (бетаина)

Н. Н. Клюева, И. В. Окуневич, Е. В. Белова,
Т. В. Виноградова, Н. М. Калашникова,
Н. С. Парфенова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Цель. Изучить гиполипидемическое действие препарата триметилглицина — природного вещества, являющегося продуктом переработки сахарной свеклы, на трех видах животных с экспериментальной гиперлипидемией в сравнении с глицином и клофибратом.

Методы. Исследования проведены на нелинейных животных самцах: мышах, белых крысах, морских свинках, кроликах. Острую токсичность определяли на мышах и крысах. Использовали алиментарную модель дислипидемий у животных и модель, с использованием детергента тритон WR-1339. Предварительно, были выбраны наиболее эффективные дозы исследуемого препарата и препаратов сравнения. В сыворотке крови определяли уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов на автоанализаторе. Холестерин и триглицериды печени экстрагировали и анализировали спектрофотометрически. Липопротеиды сыворотки крови разделяли в градиенте плотности КВг ультрацентрифугированием.

Результаты. Действие бетаина (триметилглицина) широко исследуется в связи с его ролью в снижении гомоцистеина в плазме крови. Диета с высоким содержанием бетаина может снижать риск возникновения сердечно-сосудистой болезни. Мы изучали действие природного препарата триметилглицина, выделенного при переработке сахарной свеклы, на трех видах животных с экспериментальной гиперлипидемией. Было показано, что наш препарат — триметилглицин обладает очень низкой токсичностью. ЛД-50 составила 20 г/кг массы тела. Установлено, что триметилглицин обладает выраженным гиполипидемическим и гипотриглицеридемическим действием, а также изменяет липопротеидный спектр крови, нарушенный при экспериментальной гиперлипидемии в сторону антиатерогенности. Триметилглицин оказался активным в снижении степени развития модулируемых дислипидемий на всех исследуемых видах животных, однако, более выраженный гиполипидемический эффект наблюдался у кроликов и морских свинок. Это соединение может представлять интерес не только как средство, уменьшающее последствия повышенной концентрации гомоцистеина в организме, но и как потенциальное средство для лечения дислипидемий — основного фактора риска развития атеросклероза у человека.

Выводы. В экспериментах на животных с экспериментальной гиперлипидемией (крысах, морских свинках и кроликах), установлена более высокая липидснижающая активность триметилглицина, продукта переработки сахарной свеклы, по сравнению с глицином и клофибратом. А также этот препарат улучшает, нарушенный моделированием, липопротеидный спектр сыворотки крови.

Изучение механизма действия нового потенциального антидепрессанта VMA-99-82

Д. Г. Ковалев¹, А. А. Озеров²

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград;

²НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград

Целью настоящего исследования является изучение механизма антидепрессивной активности нового производного аденина VMA-99-82.

Нейрохимический анализ влияния вещества VMA-99-82 на содержание моноаминов и их метаболитов определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией на RF 10-Ax1 (Shimadzu, Япония), на колонке Supelcosil LC-18. Изучение радиорецепторного связывания VMA-99-82 с 5-HT рецепторами серотонина проводили по методу Rydelek-Fitzgerald, Leysen и G. Page. Для прогнозирования рецепторной активности VMA-99-82 проводился прогноз в информационной

технологии «Микрокосм». Взаимодействие VMA-99-82 с NMDA-рецептором проводилось путем докинга. Докинг соединения VMA-99-82 в сайты связывания различных субъединиц NMDA-рецептора выполнялся с помощью программы AutoDock Vina.

Согласно полученным данным установлено, что у соединения VMA-99-82 отсутствует аффинность по отношению к 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторам серотонина и соединение не оказывает влияния на обратный захват серотонина. Установлено, что соединение при однократном введении в дозе 10 мг/кг достоверно увеличивало содержание 5-ОТ во фронтальной коре, НА и 5-ОТ в прилежащем ядре и ДА в стриатуме. При 14-дневном введении VMA-99-82 в дозе 10 мг/кг вызывало достоверное увеличение содержания метаболитов ДОФУК и 5-ОИУК в прилежащем ядре, 5-ОИУК во фронтальной коре. При сочетанном однократном введении VMA-99-82 в дозе 10 мг/кг с канальным антагонистом NMDA рецептора — кетамином наблюдалось увеличение НА, ДА, ДОФУК, 5-ОТ и 5-ОИУК в стриатуме; НА и 5-ОТ в прилежащем ядре. Проведенный лиганд-докинг соединения VMA-99-82 с NMDA-рецепторным комплексом *in silico* позволяет утверждать, что антагонистическая активность соединения VMA-99-82 в отношении NMDA-рецептора в значительной степени обусловлена взаимодействием этого вещества с глутаматным сайтом NR2A-субъединицы.

Исходя из полученных экспериментальных данных, можно предположить антагонистическое влияние VMA-99-82 на NMDA-рецепторный комплекс глутаматергической системы, наиболее выраженное при однократном введении, что опосредованно приводит к увеличению уровня НА и 5-ОТ в прилежащем ядре и фронтальной коре мозга крыс и ДА в стриатуме — структурах, отвечающих за развитие тревожных и депрессивных состояний. Это, по нашему мнению, объясняет наличие антидепрессивных свойств соединения VMA-99-82.

Применение крыс со спонтанной гипертензией для моделирования экспериментального метаболического синдрома индуцированного высококалорийной диетой

М. А. Ковалева, М. Н. Макарова,
В. Г. Макаров, Г. И. Дьячук

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

По современным представлениям метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность гормональных и метаболических нарушений, взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, которые объединяет общий патофизиологический механизм — инсулинорезистентность (ИР). Целью работы явилось сравнение биометрических и биохимических показателей на фоне применения высококалорийного рациона «диета кафетерия» у спонтанно-гипертензивных крыс (линия SHR) и нормотензивных крыс (линия Wistar – Kyoto).

Установлено, что применение рациона «диета кафетерия» у крыс линии SHR привело к увеличению систолического и диастолического давления на 9 % по отношению к начальному уровню, данные изменения носили статистически значимый характер. У крыс линии Wistar – Kyoto такие изменения отсутствовали. К концу эксперимента уровень глюкозы периферической крови у крыс линии SHR статистически значимо повысился на 70 % от начального уровня, тогда как у крыс линии Wistar – Kyoto увеличение составило 49 %. Следует отметить, что у SHR животных контрольной группы гипергликемия наблюдалась уже после 3 недель эксперимента (более 7 ммоль/л). У животных линии Wistar – Kyoto лишь спустя 6 недель (более 7 ммоль/л).

Данный факт позволяет сделать вывод о более раннем формировании ИР на фоне артериальной гипертензии. При оценке массовых коэффициентов жирового депо, у крыс линии SHR было установлено почти двукратное увеличение массы жира в висцеральной области по отношению к животным той же породы находящимся на стандартном рационе. У крыс линии Wistar – Kyoto таких отличий не выявлено. У крыс обеих линий отмечено

двукратное увеличение уровня инсулина, общего холестерина и триглицеридов.

Таким образом, использование крыс линии SHR позволяет моделировать все составляющие компоненты метаболического синдрома, ключевым звеном которого являются ожирение и ИР на фоне артериальной гипертензии.

Экспериментальная оценка гипогликемической и антиоксидантной активности препаратов на основе природных хинонов

М. А. Ковалева, А. И. Селезнева, М. Н. Макарова, С. А. Иванова, О. Н. Пожарицкая

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург; ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», Санкт-Петербург

Целью исследования явилось изучение гипогликемической и антиоксидантной активности новых препаратов на основе природных хинонов при моделировании экспериментального диабета.

Работа выполнена на беспородных половозрелых мышцах-самцах массой 30 ± 2 г. Диабет вызывали однократным в/б введением стрептозоцина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 60 мг/кг с последующим введением никотиновой кислоты 1 мг. Контроль патологии проводили спустя 10 дней после индукции по уровню глюкозы в периферической крови. Перед началом эксперимента животные методом блочной рандомизации были разделены на 4 группы по 10 голов в каждой: 1-я и 2-я получали в/б 1,8 мг/кг препарата П06 и П08; 3-я — интактная; 4-я — контроль. Введение препаратов осуществляли 10 дней. Антиоксидантное действие оценивали по уровню стабильных метаболитов оксида азота (СМОА), концентрации малонового диальдегида (МДА) и по определению восстановленного глутатиона (ВГ). Гипогликемическое действие оценивали по концентрации глюкозы в периферической крови через 5 и 10 дней введения.

Установлено существенное (на 70 %) повышение концентрации МДА у животных контрольной группы по сравнению с интактными животными ($19,0 \pm 1,3$ и $11,1 \pm 0,4$ мкмоль/л, соответственно, $p < 0,05$). Уровень ВГ при этом также значительно уменьшился (на 60 %) по сравнению с интактной группой ($0,60 \pm 0,04$ и $0,26 \pm 0,06$ ммоль/мл, соответственно, $p < 0,05$). В группе 1, наблюдали гипогликемическое действие после 5 дней (снижение концентрации глюкозы на 23 %). В группе 2 показатель МДА и ВГ существенно не различался от значений интактной группы ($9,4 \pm 0,6$ мкмоль/л и $0,66 \pm 0,05$ ммоль/мл, $p < 0,05$). Также отмечали некоторое повышение уровня СМОА (на 17 %) на фоне применения препаратов по сравнению с контролем.

Установлено, что препараты природных хинонов обладают выраженной антиоксидантной активностью и могут быть рекомендованы для дальнейших исследований на экспериментальных моделях, в основе которых лежат метаболические нарушения.

Перспективные экспериментальные модели оценки алергизирующих и иммунотоксических свойств лекарственных средств

Л. П. Коваленко, А. В. Таллерова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Различные механизмы нарушений иммунной системы, сопровождающихся последовательным возникновением признаков иммунодефицитной, аллергической, аутоиммунной и онкологической патологии требуют создания новых иммунопатологических моделей и изучения новых мишеней.

Методы. Предложенные ниже методы базируются в основном на использовании проточного лазерного цитометра EPICS XL 4color для изучения концентрации цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-10, IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-17, IFN- γ , GM-CSF) в сыворотке крови и субпопуляционного состава Т-лимфоцитов

Результаты. При введении бактериального липополисахарида (LPS) у крыс и мышей возникают симптомы, сходные с наблюдаемыми при депрессии. При этом происходит увеличение в крови

концентраций провоспалительных цитокинов IL-1, TNF- α , IL-6, что дает основание рассматривать введение животным LPS как иммунопатологическую модель для изучения иммунологической картины при инфекционных заболеваниях, а также при депрессивно-подобном состоянии у животных. В ФГБУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН в лаборатории лекарственной токсикологии была создана экспериментальная модель псевдоаллергической реакции на конканавалин А (Кон А). Субплантарное введение Кон А, через 1 ч после введения, вызывает острое экссудативное воспаление стопы, изменение клеточного состава экссудата и увеличение в 15,5 раз содержания IL-6 в сыворотке крови мышей линии СВА. Данная модель технически проста в исполнении, воспроизводима и очень информативна. При изучении алергизирующих свойств лекарственных средств назрела необходимость стандартизации моделей в тестах кожных аппликаций, при интравагинальном способе введения препаратов суппозиториями и ряда других методов. В модели вторичного иммунодефицита, вызванного циклофосфамидом, у мышей возникает нарушение гемопоэза, гуморального и клеточного иммунитета, уменьшение количества CD₃⁺ и нарушение соотношения CD₄⁺/CD₈⁺ лимфоцитов, ее использование позволяет выявлять различные изменения иммунного ответа под действием исследуемых веществ.

Выводы. Изучение иммунотоксичности фармакологически эффективных соединений в каждом конкретном случае требует анализа химической структуры, технологии получения, имеющихся данных о клиническом исследовании этого класса соединений и использование разных иммунопатологических моделей.

Сравнительное электрофизиологическое изучение современных антиалкогольных средств акампросата и топирамата на нейронах коры головного мозга крыс

С. Н. Кожечкин, Л. Г. Колик

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить влияние акампросата (АК) и топирамата (ТП) на электрические свойства мембраны нейронов фронтальной коры головного мозга крыс линии Wistar, и взаимодействие их с этанолом (ЭТ).

Методы. С помощью микроэлектродной техники регистрировали внутриклеточно потенциалы покоя (ПП) нейрональной мембраны, и внеклеточно — спонтанные потенциалы действия (ПД). Оба агента и этанол подводили к мембране клеток из многоствольных микроэлектродов с помощью метода микроэлектрофореза. Всего изучено 245 нейронов (АК — 103 и ТП — 142 клетки). Статистическую обработку проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. АК и ТП не влияли на величину ПП мембраны нейронов и на форму ПД. Тем не менее, оба агента достоверно уменьшали частоту ПД нейронов. Депрессирующий эффект был не глубоким и редко превышал 50 % от исходного уровня активности. Отчетливой зависимости эффекта от дозы обоих агентов не обнаружено. АК не влиял на возбуждающие ответы нейронов на ЭТ, подводимый в малых дозах, а ТП достоверно уменьшал эти ответы, блокируя их полностью у 50 % нейронов. Торможение нервных клеток, вызываемое большими дозами этанола, достоверно увеличивалось под влиянием обоих агентов по аддитивному типу. Потенцирования этаноловой депрессии и полного подавления нейрональной активности при подведении обоих агентов совместно с ЭТ не возникало.

Выводы. АК и ТП не влияют на активные и пассивные электрические свойства мембраны корковых нейронов. Сходство между ними состоит в том, что оба агента вызывают депрессию импульсной электрической активности нейронов коры головного мозга и увеличивают торможение нейрональной активности, вызываемое ЭТ в больших дозах. Этот неспецифический центральный депримирующий эффект обоих веществ может лежать в основе снижения как волевого, так и психомоторного компонентов поиска новой дозы алкоголя, тем самым, предотвращая рецидив пьянства. Особенностью ТП является его способность уменьшать возбуждающие ответы нейронов на этанол, подводимый к клеткам в малых дозах. С большой долей вероятности можно предполо-

жить, что возбуждение нейронов этанолом в малых дозах имеет отношение к положительным подкрепляющим свойствам алкоголя (эйфория, радость и т.п.). В таком случае ТП, подавляя активацию нейронов этанолом, может уменьшать влечение к алкоголю еще на ранних этапах формирования алкогольной зависимости.

Современные направления иммуномодулирующей терапии: агонисты и антагонисты сигнальных рецепторов врожденного иммунитета

И. Г. Козлов

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздравсоцразвития РФ, Москва;
ФГУ «ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Спустя более чем столетие, после того как направленная на борьбу с инфекциями и опухолями экспериментальная иммунотерапия Э. Дженнера, Э. Беринга, В. Колея и др. потерпела фиаско в начале XX века в связи с открытием антибиотиков и цитостатиков, сегодня возникает ренессанс данного направления, основанный на точном знании клеточных и молекулярных механизмов функционирования иммунной системы и патогенеза ассоциированных с ней заболеваний. Пять важнейших векторов иммунотерапии в настоящее время приобретают все большую значимость. Это терапевтические моноклональные антитела, цитокины и их антагонисты, ингибиторы сигнальных путей и факторов транскрипции, клеточные терапевтические технологии, а также агонисты и антагонисты сигнальных рецепторов врожденного иммунитета. Последние все чаще рассматриваются как альтернатива или дополнение к антибактериальной химиотерапии в особенности в контексте нарастания множественной лекарственной устойчивости патогенных микроорганизмов. Второе направление применения данной группы фармакологических агентов — это новый подход к противовоспалительной терапии хронических аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Темой данного доклада является обзор литературных и собственных данных, касающихся эволюции иммуномодуляторов микробного происхождения и их минимальных биологически активных синтетических фрагментов в иммунотерапии инфекционных, опухолевых и иммуновоспалительных заболеваний.

Особенности формирования противотревожного действия атипичных анксиолитиков селанка и афобазола при экспериментально вызванном снижении активности опиоидной системы мозга

М. М. Козловская¹, А. В. Надорова¹,
И. И. Козловский², Л. Г. Колик¹

¹ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва;
²ГБОУ ВПО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», Москва

Цель. Сопоставление действия селективных анксиолитиков разной химической принадлежности селанка и афобазола при снижении стресс-лимитирующей функции опиоидной системы, вызванном введением налоксона.

Методы. Эксперименты выполнены на мышах BALB/c и C57Bl/6 с наследуемым высоким и низким уровнем тревоги, пассивным и активным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции (ЭСР), тестируемой по локомоторной активности мышей в стресс-ситуации метода «открытое поле» (ОП) (С. Б. Середеня и др., 1998). Афобазол (производное морфолинового ряда) и селанк (гептапептид, синтетическое производное эндогенного нейропептида тафтсина), разрешенные для клинического применения, использовали в виде субстанции, в ранее установленных нами анксиолитических дозах 1 и 0,3 мг/кг, соответственно. Налоксон (субстанция Sigma-Aldrich) вводили в дозе 10 мг/кг, блокирующей все виды опиоидных рецепторов. Препараты вводили в водном растворе, внутривенно, отдельно и/или совместно с налоксоном, за 15 мин до или через 5 мин после его инъекции. Тестирование мышей в ОП проводили через 20 мин, регистрировали локомоторную активность. Контрольные опыты выполняли по той

же схеме. Статистический анализ: U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок.

Результаты. Анксиолитическое действие афобазола и селанка, при раздельном введении, характеризовалось достоверно значимым увеличением общей двигательной активности (ОДА) высокотревожных мышей BALB/c в ОП в 2,5 и 3,0 раза, соответственно, без влияния на ОДА низкотревожных мышей C57Bl/6. Налоксон, введенный за 5 мин до афобазола, увеличивал ОДА мышей BALB/c в 2,3 раза и в 1,6 раза по сравнению с контролем и его одиночным действием, соответственно ($p < 0,05$), что может быть интерпретировано как усиление анксиолитического действия афобазола. На фоне сформировавшегося противотревожного действия афобазола, налоксон, напротив, подавлял активность последнего. Достоверное активирующее действие селанка на ОДА мышей BALB/c в ОП, при его совместном введении с налоксоном, сохранялось при обоих видах введения. Выраженность этого показателя уменьшалась, что может быть обусловлено конкурентным взаимодействием соединений на активность опиоидных рецепторов (А. А. Зозуля и др., 1999).

Выводы. Снижение функциональной активности опиоидной системы, вызванное налоксоном, сопровождалось реверсией наблюдаемых особенностей ЭСР мышей BALB/c и C57Bl/6, что выявляет неоднозначность роли ЭОС в формировании противотревожного действия атипичных анксиолитиков афобазола и селанка.

Влияние гимантана на цикл сон – бодрствование у крыс

И. И. Кокшенев, И. Г. Капица, Л. Н. Неробкова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучение влияния гимантана на цикл сон – бодрствование у крыс.

Методы. Опыты проводились на самцах белых нелинейных крыс массой 250 – 400 г с хронически вживленными электродами в сенсомоторную область коры, дорзальный гиппокамп и шейные мышцы. Регистрацию ЭЭГ проводили в экранированной камере в условиях свободного поведения крыс с использованием 21-канального нейрорегистратора Нейро-КМ (Нейростагокин, Россия). Фоновая запись биоэлектрической активности мозга крыс осуществлялась на 4 – 5-й день эксперимента. На следующий день крысам вводили гимантан в дозе 10 мг/кг в/б и через 30 мин регистрировали ЭЭГ. Общее время записи ЭЭГ было не менее 4 – 5 часов. Компьютерный анализ ЭЭГ осуществлялся с помощью программы BRAINSYS (А. М. Митрофанов) по алгоритму для обработки данных по циклам сон-бодрствование.

Результаты. Проведенные исследования показали, что при однократном введении гимантан структура циклов сон – бодрствование статистически значимо не менялась по сравнению с фоновыми значениями. Так, латентный период медленной фазы сна на фоне гимантана был равен $37,6 \pm 7,2$ мин, а в контроле — $40,5 \pm 9,3$ мин, что свидетельствует об отсутствии как активирующего, так и снотворного компонентов у препарата. Для изучения влияния препарата на структуру сна важным является определение числа полных циклов сна с наличием медленно и быстрого волнового компонентов, определяющихся по количеству эпизодов быстрого сна. На фоне гимантана число эпизодов быстрого сна равнялось 11,6 %, что было сравнимо с фоновыми показателями (13 %).

Выводы. Таким образом, гимантан в терапевтических дозах не нарушает структуру сна животных.

Влияние электромагнитных излучений и цитоактивных веществ на процессы раннего эмбриогенеза

В. М. Колдаев

Горнотаежная станция ДВО РАН, Горнотаежное

Цель. Изучение модификации эффектов воздействия электромагнитных излучений (ЭМИ) с помощью стимуляторов метаболических процессов в раннем эмбриогенезе.

Методы. Объектом исследования служили полученные от морских ежей (*Strongylocentrotus intermedius*) половые продукты и

эмбрионы. Объекты инкубировали 30 мин в морской воде с метилурацилом или пентоксилем в разных концентрациях, затем облучали ультравысокочастотными (УВЧ), дециметровыми (ДМ) или миллиметровыми (ММ) ЭМИ. Эффективность препаратов оценивали по оплодотворяемости яиц, доле аномалий отхождения оболочки оплодотворения и количеству зародышей, достигающих каждой последующей стадии развития (до плутеуса).

Результаты. Инкубация в морской воде с препаратами мало влияла на изучаемые показатели даже при концентрациях до 1,5 г/л. При осеменении облученных яиц оплодотворяемость снизилась в 1,8 – 2,6 раза, аномалии отхождения оболочки оплодотворения составляли 13 – 20 %. Количество эмбрионов, облученных на стадии 4 бластомеров и достигающих стадии бластулы в 1,3 – 1,6, гастролы в 2,1 – 2,4 и плутеуса в 2,8 – 3 раза было меньше по сравнению с необлученными. Наибольшие изменения отмечены при воздействии УВЧ, менее выраженные — при ДМ и ММ ЭМИ. После предварительной инкубации с исследуемыми препаратами и воздействии УВЧ ЭМИ наблюдались примерно такие же изменения изучаемых параметров, как и при облучении без инкубации. Метилурацил и пентоксил неэффективны в случае воздействия УВЧ ЭМИ на яйца и эмбрионы морских ежей. Предварительная инкубация в морской воде с исследуемыми препаратами и последующее воздействие ДМ или ММ ЭМИ сопровождалась меньшим снижением оплодотворяемости яиц, осеменяемых необлученной спермой, аномалии отхождения оболочки оплодотворения не превышали 4 – 6 %. Количество эмбрионов, инкубированных и облученных на стадии 2 бластомеров, достигало бластулы всего лишь в 1,2 – 1,4, гастролы в 1,4 – 1,6 и плутеуса в 1,6 – 1,8 раза меньше по сравнению с необлученными и «неинкубированными», при этом метилурацил оказался эффективнее пентоксила.

Выводы. Метилурацил проявляет корригирующие свойства эффектов, вызванных воздействием ДМ и ММ ЭМИ на ранних стадиях эмбрионального развития.

Экспериментальная оценка влияния силденафила на неангиогенез в ишемизированной скелетной мышце

И. М. Колесник¹, С. В. Ходов², М. В. Покровский³,
Т. Г. Покровская³, М. М. Папунашвили³,
Д. А. Ефременкова³, К. С. Трофимов³,
О. В. Молчанова³

¹ОБУЗ «Курская городская больница № 2» Комитета здравоохранения Курской области, Курск;

²ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск;

³ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

Цель. Установить влияние силденафила на неангиогенез в ишемизированной мышце голени крысы.

Методы. Опыты проводили на половозрелых самках белых крыс линии Wistar массой 250 – 300 г. Ишемию моделировали на мышцах правой голени крысы. При оценке состояния микроциркуляторного русла в мышце учитывали уровень микроциркуляции и данные морфологического исследования. Уровень микроциркуляции в мышцах голени определяли при лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), значения микроциркуляции выражали в перфузионных единицах (ПЕ). Силденафил («Viagra», Pfizer) вводили внутривенно в дозе 0,22 мг/кг на первые, третьи и пятые сутки эксперимента. Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel версии 10.0. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты. Среднее значение уровня микроциркуляции в интактной мышце голени крыс составляет 526 ± 34 ПЕ. В группе ложнопериорированных животных среднее значение уровня микроциркуляции в мышцах правой голени на всех сроках не имеет достоверных отличий от показателей в группе интактных животных — 21-е сутки 527 ± 10 ПЕ, $p = 0,19$; 28 сутки 532 ± 33 ПЕ, $p = 0,43$. При моделировании ишемии мышц голени уровень микроциркуляции на 21-е сутки 322 ± 7 ПЕ, на 28-е 361 ± 8 ПЕ, что достоверно ниже значения в интактной мышце ($p < 0,05$). Коррекция силденафилом способствовала достоверному повышению

уровня регионарного кровотока в ишемизированной мышце голени крыс по сравнению с показателями в контрольной группе на соответствующем сроке (21-е сутки — 435 ± 12 ПЕ, $p < 0,05$, 28-е сутки — 806 ± 42 ПЕ, $p < 0,05$). При морфологическом исследовании в контрольной группе на 21-е сутки при малом увеличении — крупные очаги организующегося некроза, уменьшающиеся к 28-м суткам. При большом увеличении — новообразование единичных капилляров. После введения силденафила некротические изменения в мышцах не обнаруживались, лишь в некоторых участках встречались мелкие очаги атрофирующихся миоцитов с пролиферацией клеток перимизия. При большом увеличении отмечался активный капиллярогенез, более выраженный на 28-е сутки.

Выводы. Полученные результаты позволяют констатировать фармакологическую коррекцию ишемии скелетной мышцы силденафилом до 28-х суток за счет стимуляции неангиогенеза, в контрольной группе на данной модели восстановление микроциркуляции происходит лишь к 90-м суткам.

Состояние органов пищеварения при введении растворов натрия хлорида с различным окислительно-восстановительным потенциалом

П. Д. Колесниченко

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

Цель. Оценить морфофункциональные особенности органов пищеварения в сопоставлении с некоторыми биохимическими показателями плазмы крови при приеме жидкостей с различным окислительно-восстановительным потенциалом (ОВП) вместо питьевой воды в эксперименте.

Методы. Исследование проводилось на 90 самцах белых крыс массой 240 – 290 г. В качестве жидкостей с различным ОВП использовались электроактивированные водные растворы натрия хлорида: анолит (А) рН 6,8 – 7,4, ОВП +690 – 770 мВ и католит (К) рН 8,2 – 9,0, ОВП –500 – 520 мВ. Крысы были распределены на 3 группы 30 животных в группе контроль, по 30 в группах А и К.

Результаты. Показатели биохимического анализа крови в группе крыс, получавших вместо питьевой воды А, находятся в пределах физиологической нормы. В группе крыс, получавших К, установлено снижение ЩФ и ГГТП, которая служит маркером повреждения большинства экскреторных клеток, а также снижение активности АсАТ и АлАТ. Не было обнаружено изменений в показателях глюкозы, холестерина, альбуминов у крыс, получавших растворы, по сравнению с контрольной группой. Отсутствие изменений ЩФ и ГГТП у крыс, получавших растворы, по сравнению с контрольной группой, свидетельствует об отсутствии повреждений печеночной ткани. Установлено, что у крыс опытных групп содержание тканевых базофилов уменьшается (в среднем на 20 – 30 %). Значения индекса созревания тканевых базофилов у крыс контрольной группы были повышены относительно уровня опытных групп на 10 – 16 %. Между опытными и контрольными животными отсутствовали достоверные различия ($p > 0,05$) в среднем количестве эпителиальных клеток одной железы. Недостоверным оказалось и различие эпителиально-клеточного индекса главных желез. Кроме того, применение А и К не повлияло на показатели удельного содержания клеток различных типов в пределах железы и на железисто-ямочный эпителиально-клеточный индекс главных желез. Анализ морфологической картины желудка, тонкого и толстого кишечника показал отсутствие отрицательного действия ЭАВР на слизистую ЖКТ.

Выводы. 1. Прием А и К не влияет на морфологическую картину слизистой оболочки желудка, тонкого и толстого кишечника. 2. Прием жидкостей с измененным ОВП в течение 30 дней вместо питьевой воды не ухудшает биохимические показатели крови, оказывая предположительно благоприятное действие на некоторые из них. 3. Установлено, что у крыс групп А и К количество ТБ уменьшается, а их индекс созревания снижается на 10 – 16 %.

Роль холецистокениновой системы в реализации противотревожной активности дипептидного анксиолитика таланакса (ГБ-115)

Л. Г. Колик, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Новый дипептидный анксиолитик таланакс (соединение ГБ-115), синтезированный на основе эндогенного тетрапептида холецистокенина (ХЦК-4) с использованием принципов топического дизайна, купирует повышенную тревожность у животных с изначально высоким уровнем эмоциональности (мыши BALB/c и крысы Maudsley Reactive), а также в условиях синдрома отмены алкоголя и бензодиазепиновых транквилизаторов (Л. Г. Колик и соавт., 2003, 2010). Настоящая работа выполнена с целью изучения влияния таланакса на фармакологически индуцированную тревогу у беспородных крыс и инбредных мышей линий BALB/c и C57Bl/6 с различной реакцией на стресс.

Действие таланакса [Ph(CH₂)₅CO-Gly-L-Trp-NH₂] в дозах 0,025 и 0,05 мг/кг, в/б, при совместном введении с антагонистом α₂-адренорецепторов иохимбином (5,0 мг/кг, в/б), агонистом ХЦК2-рецепторов ХЦК-4 (4,0 мкг/кг, в/б) и соединением ГБ-104 [Ph(CH₂)₄CO-Gly-D-Trp-NH₂] в дозе 0,2 мг/кг с ХЦК-позитивной активностью регистрировали в стандартных тестах для оценки тревожного поведения — «открытое поле» (ОП) в модификации П. М. Бородина и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ).

Показано, что анксиогенные препараты индуцируют развитие тревоги в тестах ОП и ПКЛ у крыс и мышей C57Bl/6 с «активным» ответом на стресс, не влияя на поведение мышей BALB/c с реакцией «замирания» на эмоциональное воздействие, вызываемое помещением в новую обстановку. Активация ХЦК2 рецепторов ХЦК-4 препятствует реализации противотревожной активности таланакса у мышей BALB/c в ОП. Активация ХЦК-рецепторов соединением ГБ-104 также препятствует последующему проявлению анксиолитических свойств таланакса в ПКЛ у крыс. У C57Bl/6 и крыс таланакс противодействует развитию тревоги, спровоцированной ХЦК-4. Иохимбин не влияет на эффекты таланакса у BALB/c, а таланакс не купирует развитие иохимбин-индуцированной тревоги у мышей C57Bl/6.

Полученные результаты подтверждают фенотипическую направленность действия таланакса на особей с «пассивной» реакцией на эмоционально-стрессовое воздействие и указывают на наличие общей фармакологической мишени у ХЦК-4 и ГБ-115.

Влияние ноопепта на когнитивные функции здоровых добровольцев, находящихся в осложненных условиях деятельности

Н. В. Колотилкинская, Н. Г. Богдан,

М. А. Яркова, Б. А. Бадыштов

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Целью исследования явилось сравнительное с пирacetамом изучение специфического фармакологического эффекта ноопепта при курсовом приеме в условиях сочетанного стрессового воздействия.

В исследовании приняли участие 40 здоровых добровольцев, разделенные на две равные группы и принимавшие ноопепт в дозе 20 мг/сут и пирacetам 800 мг/сут в течение 14 дней. Исследование проводилось на программном комплексе «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», Россия). Моделирование осложненных условий операторской деятельности осуществлялось с помощью создания эмоционально-значимых условий работы и при помощи постоянного акустического воздействия. Фоновые показатели фиксировались в состоянии оперативного покоя, эмоционального стресса и сочетанного аудиострессового воздействия без применения препаратов. На 13-й и 14-й дни применения пирacetама и ноопепта проводилось аналогичное обследование добровольцев. Использовались следующие методики: направленные на оценку функциональной системы памяти («Память на образы», «Память на числа», «Память на слова»), внимания («Таблицы Шульце –

Платонова», «Числовой квадрат»), когнитивных функций («Исключение понятий», «Тест Амтхауэра», «Нахождение закономерностей», «Прогрессивные матрицы Равена», «Способность к абстракции»).

Установлено, что пирacetам в неосложненных условиях снижал устойчивость внимания и способность добровольцев к его концентрации. Ноопепт в аналогичных условиях повышал устойчивость и избирательность внимания. При выполнении операторской деятельности в осложненных условиях на фоне пирacetама в ряде тестов отмечено увеличение числа запаздывающих, опережающих и в целом ошибочных реакций, а также снижение точности выполнения заданий. Ноопепт в данной серии исследования не изменял уровня ошибочности и точности исполнения задания по сравнению с соответствующим фоном и снижал среднее время реакции на поданные стимулы. В тестах оценки когнитивной деятельности показано позитивное действие пирacetама и ноопепта в обычных и осложненных условиях, сходное по выраженности и направленности.

Ноопепт в сравнении с пирacetамом препятствовал возникновению состояния утомления в процессе 4-часовой операторской деятельности в осложненных условиях, улучшая качество выполнения заданий. Данным исследованием обоснована необходимость сочетания психофизиологических и психологических методов для детального анализа динамики состояния добровольцев, выполняющих операторскую деятельность.

Сравнительное экспериментальное изучение фармакологических свойств Тетралгина Н и Тетралгина

В. К. Колхир¹, И. В. Воскобойникова²,

М. Ф. Минеева¹, Т. Е. Лескова¹

¹Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва;

²ЗАО «ФПК ФармВИЛАР», Москва

Цель. Сравнительная оценка анальгезирующих, жаропонижающих и нейротропных свойств Тетралгина (метамизол натрия — 300 мг, кофеин — 50 мг, фенобарбитал — 10 мг, кодеин — 8 мг) и Тетралгина без кодеина (Тетралгин Н) в условиях эксперимента.

Методы. Модели боли — горячая пластинка (мыши), укусно-кожные корчи (мыши), давление на лапу (крысы); модель пирогеналовой (500 МПД/кг, в/б) гипертермии (крысы); модели, позволяющие оценить влияние препаратов на спонтанную двигательную активность (СДА, мыши), хлоралгидратный (350 мг/кг, в/б) и барбиталнатриевый (120 мг/кг, п/к) сон (мыши), координацию движений (мыши), поведенческие реакции (крысы, мыши). Препараты вводили внутривенно в виде водной суспензии в дозе 100 мг/кг, в одних условиях эксперимента; контрольные животные получали воду.

Результаты. Установлено, что в условиях всех трех экспериментальных моделей боли (различного генеза) Тетралгин Н и Тетралгин проявляют заметную обезболивающую активность, достоверно увеличивая порог болевой чувствительности животных, что характеризуется увеличением времени дискомфорта при термическом раздражении (на 17–43 и 23–55 % к контролю), уменьшением числа корчей при химическом раздражении (на 56 и 57 %), увеличением времени выдерживания давления на лапу (на 20–35 и 27–43 %). Тетралгин Н и Тетралгин в течение 3-часового эксперимента достоверно снижают температуру тела животных в условиях пирогеналовой гипертермии (на 0,5–1,3 и 0,6–1,3 °С). Тетралгин Н в течение первых 40 мин снижает СДА, а через 60–80 мин после введения несколько повышает СДА; Тетралгин не оказывает на этот показатель достоверного влияния. Оба препарата не оказывают влияния на время удерживания животных на горизонтальном вращающемся стержне, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препаратов на координацию движений. Тетралгин Н, как и Тетралгин, вызывает достоверное увеличение продолжительности латентного периода хлоралгидратного сна и уменьшение продолжительности сна, не оказывая влияния на параметры барбиталнатриевого сна. В поведенческих

тестах Открытое поле и Приподнятый крестообразный лабиринт оба препарата проявляют небольшие анксиолитические свойства.

Выводы. Тетралгин Н (Тетралгин без кодеина) и Тетралгин проявляют сопоставимые по выраженности эффекта анальгезирующие и жаропонижающие свойства, небольшую анксиолитическую активность и не влияют на координацию движений. Показана целесообразность применения Тетралгина Н как болеутоляющего средства в широкой медицинской практике.

Изучение антигипоксической и нейропротективной активностей цикло-пролилглицина

К. Н. Колясникова, Г. А. Назарова, С. В. Николаев

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цикло-пролилглицин (ЦПГ), сконструированный в качестве предполагаемого эндогенного прототипа классического ноотропа пирacetам, был идентифицирован в мозге крыс в микромолярной концентрации (Т. А. Гудашева и др., 1991; Т. А. Gudasheva et al., 1996). Для него в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН были показаны ноотропная и анксиолитическая активности, характерные для пирacetам. Для последнего также известны антигипоксическая и нейропротективная активности. Целью данной работе было изучение этих активностей у ЦПГ.

ЦПГ был получен циклизацией предварительно деблокированного защищенного линейного дипептида, синтезированного методом смешанных ангидридов в условиях Андерсона. Антигипоксическая активность ЦПГ была изучена в тесте нормобарической гипоксии с гиперкапнией на самцах белых беспородных мышей и самцах мышей линий C57Bl/6 и BALB/c. Нейропротективная активность была изучена на клеточной модели повреждения дофаминергических нейронов нейротоксином 6-OHDA с использованием клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y.

Показано, что ЦПГ, как и пирacetам, обладает антигипоксической и нейропротективной активностью. Антигипоксическую активность ЦПГ проявляет в дозах 0,5 и 1 мг/кг в/б на беспородных мышцах и мышцах линии BALB/c, но не C57Bl/6. Установлено, что противогипоксический эффект выявляется уже через 5 мин после введения ЦПГ, усиливается через 15 мин и сохраняется на уровне достоверности через 30 и 60 мин после введения ЦПГ. Показано, что ЦПГ проявляет нейропротективную активность в интервале концентраций 10^{-5} – 10^{-8} М.

Показано, что цикло-пролилглицин, как и пирacetам, обладает антигипоксической и нейропротективной активностями.

Сравнение эффектов пирacetам и ноопепта на поведение мышей C57Bl/6 и Balb/c в крестообразном лабиринте и на NMDA- и БДЗ-рецепторы их мозга

Е. А. Кондрахин, Р. М. Салимов, Г. И. Ковалев

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Сравнить влияние острого, субхронического и хронического введения пирacetам (200 мг/кг/день) и ноопепта (0,5 мг/кг/день) на эффективность исследовательского поведения (ЭИП) и уровень тревожности мышей линий Balb/c и C57Bl/6 в крестообразном лабиринте, а также на состояние NMDA- и бензодиазепиновых (БДЗ) рецепторов их мозга.

Методы. Мышей каждой линии разделяли на контрольную (физ. раствор) и 2 опытные группы (препараты). После в/б введения ноотропов в 3 режимах (1-, 7- и 14-дневного) поведенческие характеристики мышей регистрировали в крестообразном лабиринте (Салимов, 1988; Ковалев, 2007). Далее мембраны гиппокампа и коры их мозга использовали для *ex vivo* анализа связывания [³H]-МК-801 с NMDA- и [³H]-флунитразепамом с БДЗ-рецепторами.

Результаты. Исходно животные контрольной группы Balb/c отличались от линии C57Bl/6 меньшей ЭИП (–13 %), существенно большей тревожностью (+120 %), а также меньшей плотностью NMDA-рецепторов в гиппокампе (–23 %) и БДЗ-рецепторов в коре (–17 %). С увеличением продолжительности введения пирacetам у мышей Balb/c и C57Bl/6 изменялась ЭИП: (+6, +12, +33 % против +4, –10, +4 %, соответственно); тревожность: (+4,

–24, +7 % против –9, –1, –6 %); плотность NMDA-рецепторов: (+8, –3, +25 % против +12, –13, +18 %) и БДЗ-рецепторов: (0, +1, –12 % против +22, –9, –21 %). Под влиянием ноопепта у мышей Balb/c и C57Bl/6 изменялась ЭИП: (+17, +25, +2 % против –1, +1, –3 %); тревожность: (+4, –10, +7 % против –4, –2, +8 %); плотность NMDA-рецепторов: (+3, +16, –6 % против +26, –10, –7 %) и БДЗ-рецепторов: (–5, +3, –15 % против +30, +2, +6 %).

Выводы. 1) Повышенная тревожность и сниженная ЭИП у мышей Balb/c сопровождается меньшей плотностью БДЗ-рецепторов в коре и NMDA-рецепторов в гиппокампе. 2) Пирacetам и ноопепт улучшают ЭИП и частично снижают уровень тревожности преимущественно у линии Balb/c. 3) Пирacetам повышает плотность NMDA-рецепторов в коре и снижает плотность БДЗ-рецепторов в гиппокампах мозга обеих линий. 4) Ноопепт в некоторых режимах увеличивает число NMDA-рецепторов в гиппокампах обеих линий, но разнонаправлено воздействует на плотность БДЗ-рецепторов у Balb/c и C57Bl/6.

Сравнительное экспериментальное изучение анксиолитика афобазола и перспективных пептидных соединений, ГБ-115 и дилепта, как средств коррекции зависимости от опиатов

М. А. Константинопольский, И. В. Чернякова,

Т. А. Гудашева

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Поиск новых безопасных лекарственных средств лечения наркотической зависимости является приоритетным направлением фармакологических исследований. Изучали влияние отечественного селективного анксиолитика афобазола в сравнении с оригинальными пептидными соединениями — дипептидным аналогом ХЦК-4 анксиолитиком ГБ-115 (Т. А. Гудашева и соавт., 2007) и дипептидным аналогом нейротензина нейролептиком дилептом (С. Б. Середенин и соавт., 1998) — на болевые пороги у интактных животных, выраженность анальгетического эффекта, толерантность и синдром отмены (СО) морфина.

Методы. В опытах на крысах-самцах оценивали влияние исследуемых соединений на болевую чувствительность у интактных животных, на развитие толерантности к морфину по анальгетическому эффекту (введение последнего в дозе 2 мг/кг, 5 дней, 2 раза/сут), на формирования физической зависимости от морфина (10 – 20 мг/кг по той же схеме), которую оценивали в баллах по наличию специфических поведенческих признаков СО после провокации налоксоном (М. А. Константинопольский и соавт., 1992, 2011). Исследуемые соединения вводили в/б, однократно, за 30 мин до тестирования или субхронически за 30 мин до введения морфина в течение 5 дней. Для оценки болевой чувствительности использовали тесты «отдергивания хвоста» и «горячая пластина» (Ugo Basile).

Результаты. Установили, что ГБ-115 в дозах 0,1 – 0,4 мг/кг, однократно, обладал умеренной анальгетической активностью, повышая болевые пороги у крыс на 20 – 50 %, усиливал анальгетический эффект морфина на 50 – 100 %, тормозил развитие толерантности к нему, устранял отдельные проявления и снижал суммарный индекс (СИ) СО морфина (на 38 – 46 %, $P < 0,01$). Дилепт (0,8 – 1,6 мг/кг) повышал болевой порог у крыс на 22 – 34 %, снижал выраженность СО морфина на 29 % при 1-кратном и на 38 % при субхроническом введении (1,6 мг/кг, $P < 0,01$). Афобазол не влиял на болевые пороги у крыс, незначительно усиливал толерантность к морфину, значительно уменьшал выраженность СИ СО морфина при однократном или субхроническом введении, соответственно, на 49 и 33 % ($P < 0,01$).

Выводы. ГБ-115, вероятно, реализует свое действие через рецепторы ХЦК с последующим модулирующим влиянием на центральные звенья антиноцицептивной опиоидной системы. Эффекты дилепта могут быть опосредованы центральными рецепторами нейротензина, в то время как действие афобазола рас-

смачивается в аспекте его взаимодействия с σ -рецепторами и возможным вовлечением δ -опиоидных рецепторов.

Дипептидные аналоги фактора роста нервов модулируют реакции крыс на термические стимулы

М. А. Константинопольский, И. В. Чернякова, Л. Г. Колик, Т. А. Гудашева

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Фактор роста нервов (ФРН) и его пептидные аналоги могут быть вовлечены в реализацию разных видов боли и поведенческих реакций на нее. Отдельные представители этой группы пептидов демонстрируют антагонистическую или агонистическую активность относительно рецепторов ФРН в нервной системе. Исследовали влияние новых дипептидных аналогов ФРН на пороги болевой реакции у экспериментальных животных.

В опытах, выполненных на беспородных крысах-самцах, использовали иммерсионный тест «отдергивания хвоста» при термическом воздействии (55 °С) для оценки влияния новых дипептидных аналогов ФРН, соединений ГК-1 и ГК-2, синтезированных в ФГБУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, С. Б. Середенин, Т. А. Гудашева, 2009) на пороги болевой реакции. Исследуемые пептиды вводили внутривентриально в дозах 0,5 — 4,0 мг/кг, регистрировали временную динамику эффектов и зависимость доза-эффект в 2 сериях экспериментов — при введении пептидов за 30 — 120 мин или за 24 ч до тестирования. Эффекты соединений оценивали относительно исходного уровня болевых порогов, а также в сравнении с соответствующими временными показателями контрольной группы. Для статистического анализа применяли программу Statistica 6.0.

Активность пептида ГК-1 была выявлена на ранних временных интервалах (30-я минута), при этом его максимальный эффект (подъем болевого порога на 23 %, $p < 0,05$) отмечался в дозе 4,0 мг/кг. Введение соединения ГК-2 в тех же дозах, напротив, вызывало статистически значимое снижение болевых порогов, которое было сильнее выражено в дозах 0,5 и 2,0 мг/кг к 120-й минуте (на 30 %, $p < 0,05$). Более высокая доза пептида (4,0 мг/кг) демонстрировала сходную тенденцию активности, но была менее эффективна. Противоположно направленный, эффект ГК-2 (1,0 — 2,0 мг/кг), повышение болевых порогов на 41 % ($p < 0,01$), регистрировали через 24 часа после его введения.

Полученные результаты позволили заключить, что соединения ГК-1 и ГК-2, способны оказывать различное влияние на пороги болевой реакции животных в зависимости от временных интервалов регистрации и дозы пептидов. ГК-1 дозозависимо повышал болевые пороги к 30-й минуте эксперимента. После введения пептида ГК-2 отмечалось заметное снижение болевых порогов у животных в ответ на термические стимулы в диапазоне до 120 мин и, напротив, существенное их повышение через 24 ч. Представленные данные рассматриваются в аспекте разработки нового класса пептидных соединений с анальгетической активностью.

Некоторые подходы к персонализации фармакотерапии распространенных заболеваний

А. А. Корнилов, Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин, Г. С. Маль, А. А. Степченко

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

Цель. Разработка подходов к персонализации лечения наиболее распространенных заболеваний основными группами лекарственных средств.

Методы. Фармакокинетическое типирование, стратифицированная послышная рандомизация, математическая статистика, нейросетевое прогнозирование.

Результаты. Среди пациентов, страдающих язвенной болезнью (120 больных — 78 мужчин и 42 женщины в возрасте от 21 до 45 лет, средний возраст $33 \pm 10,5$ лет), продолжительность болевого синдрома у быстрых «метаболизаторов» составила $4,8 \pm$

$\pm 1,2$ дней, медленных «метаболизаторов» — $2,2 \pm 1,0$ дней, очень медленных «метаболизаторов» — $1,8 \pm 1,1$ дней. Продолжительность диспепсического синдрома составила $5,1 \pm 1,1$ для быстрых, $2,5 \pm 1,4$ для медленных и $2,1 \pm 1,2$ дней для очень медленных «окислителей» соответственно. При этом выраженность диспепсического синдрома в баллах составила соответственно $5,3 \pm 1,7$, $4,6 \pm 1,5$ и $4,4 \pm 1,3$ баллов соответственно. В группе больных с быстрым фенотипом окисления прием омега-3 в дозе 40 мг/сут приводил к позднему развитию клинического эффекта. У пациентов с очень медленным фенотипом окисления в первые дни лечения появились головная боль, головокружение, сонливость. У больных ишемической болезнью сердца с гиперлипидемией (121 пациент от 42 до 60 лет ($53,3 \pm 4,8$)) изучали влияние фенотипа окислительного метаболизма на эффект 8-недельной фармакотерапии симвастатином 20 мг и аторвастатином 10 мг. В обеих группах вмешательства был выявлен меньший гиполипидемический эффект ($p < 0,05$) среди лиц с быстрым фенотипом окисления по сравнению с группами медленных и очень медленных «окислителей». Снижение ХС ЛНП у пациентов, принимавших симвастатин в дозе 20 мг/сут в течение 8 недель, составило — у быстрых «метаболизаторов» — $19,9 \pm 2,1$ %, у медленных — $33,1 \pm 2,1$ %, у очень медленных — $37,0 \pm 2,3$ %. В группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут в течение 8 недель, эти показатели составили: $24,3 \pm 1,6$ %; $33,1 \pm 2,4$ % и $39,0 \pm 1,6$ % соответственно.

Выводы. При быстром фенотипе окисления средние дозы препаратов могут не оказать необходимого клинического эффекта, поэтому суточную дозу у этой категории больных необходимо увеличивать по сравнению со средней стартовой. Наличие медленного фенотипа окисления позволяет ожидать выраженный клинический эффект. Очень медленный фенотип окислительного метаболизма позволяет предполагать возникновение нежелательных лекарственных реакций при достаточном клиническом эффекте, в связи с чем суточная доза препарата может быть уменьшена.

Оценка фармакологической коррекции гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции с помощью витамина В₆ и фолиевой кислоты

М. В. Корокин, М. В. Покровский, О. С. Гудырев, Л. В. Корокина, Т. Г. Покровская, В. И. Кочкаров

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

Цель. Изучить эффективность влияния комбинации витамина В₆ и фолиевой кислоты на показатели функционирования сосудистого эндотелия на фоне моделирования гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

Методы. Для моделирования гипергомоцистеинемии аминокислоту метионин (ОАО «Синтез») вводили внутривентриально в дозе 3 г/кг в течение 7 дней. Фолиевую кислоту (Валента Фармацевтика, ОАО) вводили внутривентриально в дозе 0,2 мг/кг/сут в течение 7 дней. Витамин В₆ (Верофарм) вводили внутривентриально в дозе 2 мг/кг/сут в течение 7 дней. На 8 день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей гемодинамики посредством аппаратно-программного комплекса «Вюрас». Проводили ряд функциональных проб: 1. проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мг/кг). 2. Проба на эндотелийнезависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора нитропруссиды натрия (НП) в дозе 30 мг/кг). Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД).

Результаты. Внутривентриальное введение метионина в дозе 3 г/кг привело к достоверному увеличению коэффициента эндотелиальной дисфункции до $3,3 \pm 0,3$, тогда как КЭД в контрольной группе животных составил $0,9 \pm 0,2$. Значения систолического и диастолического артериального давления оставались в пределах физиологической нормы во всех сериях экспериментов. Одновре-

менное введение метионина, витамина В₆ и фолиевой кислоты привело к достоверному снижению КЭД до $1,7 \pm 0,1$. При внутривенном введении метионина обнаружено достоверное повышение концентрации гомоцистеина до $53,5 \pm 8,1$ мкмоль/л (в контрольной группе — $8,6 \pm 1,4$ мкмоль/л), а сочетанное введение витамина В₆ и фолиевой кислоты позволило достоверно уменьшить этот показатель до $24,3 \pm 4,6$ мкмоль/л и приблизить его значение к таковому в контрольной группе животных.

Выводы. 1. Комбинированное введение витамина В₆ в дозе 2 мг/кг и фолиевой кислоты в дозе 0,2 мг/кг оказывает эндотелиопротективное действие на модели метионин-индуцированной гипергомоцистеинемии, что выражается в статистически значимом снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции. 2. Комбинированное введение витамина В₆ в дозе 2 мг/кг и фолиевой кислоты в дозе 0,2 мг/кг позволяет эффективно снизить концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови экспериментальных животных.

Изучение роли ГАМК_A рецепторов в реализации психотропной активности производных пирроло[1,2-а][1,4]дiazеина на модели лекарственной дифференцировки у крыс

А. О. Королев, А. В. Волкова, А. А. Шимширт

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить участие ГАМК_A компонента в реализации механизма действия производного пирроло[1,2-а][1,4]дiazеина (ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27) на модели лекарственной дифференцировки по способности влиять на интероцептивные эффекты коразола и воспроизводить интероцептивные эффекты феназепама.

Методы. Лекарственную дифференцировку (ЛкД) «коразол (20 мг/кг, в/б) — контрольный раствор» вырабатывали на самцах крыс стока Wistar массой 350–450 г, ЛкД «феназепам (1 мг/кг, в/б) — контрольный раствор» — на самцах белых беспородных крыс массой 350–400 г. Животных содержали в стандартных условиях. ЛкД вырабатывали в 6-секционной лабораторной установке оперантного поведения (Lafayette Instrument Co.) по стандартной методике, используя в качестве вознаграждения доступ к воде. ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) и ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) применяли в тесте на антагонизм у крыс, обученных различать инъекции коразола от инъекций контрольного раствора. У животных дифференцирующих феназепам и контрольный раствор определяли уровень генерализации оперантных рефлексов, адекватных инъекциям феназепама, при замене его на ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) и ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) соответственно.

Результаты. Установлено, что ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) и ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) не оказывают влияния на интероцептивные эффекты коразола. При замещении феназепама на ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) и ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) регистрировали реакции, адекватные инъекциям контрольного раствора.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о незначительной роли ГАМК_A рецепторного звена в психотропной активности производных пирроло[1,2-а][1,4]дiazеина ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27.

Эпидемиология использования нейролептиков в психоневрологическом стационаре г. Хабаровска

В. В. Кортелев, С. В. Дьяченко

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

Цель. Изучить особенности госпитального потребления нейролептиков для системного применения в психиатрическом стационаре г. Хабаровска.

Методы. Ежегодные отчеты с 2009 по 2011 г. КГБУЗ Психиатрическая больница МЗ ХК г. Хабаровска. АТС-DDD методология. Количество DDD использованных нейролептиков во всех случаях отнесено на 100 койко-дней, проведенных пациентами за соответствующий период в стационаре в целом.

Результаты. Сравнительный анализ показал, что на протяжении трех лет (2009–2012 гг.) доля финансовых затрат на приобретение нейролептических препаратов для больницы имеет тенденцию к повышению с 31,1 до 37,1 %. В структуре нейролептиков доля атипичных нейролептиков сохранилась практически на неизменном уровне 21–22 %. Среди препаратов на протяжении трех лет первое место занимает зуклопентиксол, на долю которого приходится 23,3 % финансовых затрат, на втором месте — рисперидон — 13,49 %. За прошедший период отмечается аналогичный рост затрат на приобретение сертиндола на 10,1 % и хлорпромазина на 3,46 %. Снижение доли затрат наиболее выражено для препаратов флуфеназина на 5,49 % и левомепромазина 3,48 %. При анализе утилизации нейролептиков лидирующие позиции занимает хлорпромазин 39,38 % и галоперидол 25,27 %, при стабильном уровне использования атипичных нейролептиков. В динамике за три года доля потребленного хлорпромазина сократилось на 8,4 %, доля галоперидола и хлорпромазина возросла на 3 %. Анализ потребления нейролептиков за изучаемый период с использованием АТС/DDD методологии выявил более чем двухкратный рост потребления нейролептиков (17,2 до 35,5 DDD на 100 койко-дней), причем большей частью за счет роста потребления хлорпромазина на 7,01 и клозапина на 5,1 DDD на 100 койко-дней.

Выводы. Отмечается рост потребления типичных нейролептиков N05AA01 хлорпромазина и N05AD01 галоперидола, при стабильном потреблении атипичных нейролептиков, что во многом обусловлено низким качеством оказания медицинской помощи и социальной реабилитации на амбулаторно-поликлиническом этапе. В тоже время ограниченность бюджетного финансирования в определенной мере влияет на характер использования нейролептиков и продуцирует предпочтения к большему нейролептикам, более доступным в ценовом диапазоне.

Сравнительная оценка ноотропного действия препаратов гинкго двулопастного

Д. В. Корчагина, А. В. Дубищев,

В. А. Куркин, А. В. Куркина

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Цель. Обосновать целесообразность создания импортозамещающих ноотропных препаратов на основе лекарственного растительного сырья *Ginkgo biloba* L. (листья).

Методы. Оценивали действие настойки гинкго двулопастного и препарата «Танакан» в дозе 100 мг/кг на поведение белых крыс в тесте условного рефлекса активного избегания (УРАИ). Препараты, предварительно разведенные дистиллированной водой, вводили внутривенно через зонд один раз в сутки на протяжении четырех дней: за день до выработки УРАИ и в последующие дни эксперимента. Контрольная группа получала дистиллированную воду с добавлением спирта в эквивалентной массе для данной дозы фитопрепаратов. Животных подвергали электрошолевому воздействию в камере с полом из металлических прутьев до момента нахождения безопасной площадки. УРАИ считался выработанным, если животное оставалось на безопасной площадке в течение 1 мин после обучения. Для анализа ноотропного действия оценивали УРАИ по количеству обученных животных через 24 и 48 ч, а также время повторного поиска безопасной площадки через 48 ч.

Результаты. Количество обученных крыс через 24 ч в контроле составило 30 %, в случае изучаемых препаратов 50 %. Через 48 ч количество обученных животных в контроле не изменилось (30 %), в опытных группах составило 60 %. При этом время поиска безопасной площадки по сравнению с контролем сокращалось в 5 раз в случае настойки гинкго ($P < 0,01$) и в 4,2 раза ($P < 0,01$) в опыте с танаканом, что свидетельствует о значительном повышении концентрации внимания животных.

Выводы. Ноотропное действие настойки гинкго двулопастного сопоставимо с эффектом импортного дорогостоящего препарата «Танакан» (Beaufour Ipsen, Франция). Это свидетельствует о перспективности создания и использования в качестве ноотропных средств альтернативных отечественных фитопрепаратов на основе сырья *Ginkgo biloba* L.

Антиоксидантная нейропротекция при нарушениях мозгового кровообращения: экспериментальное обоснование

В. А. Косолапов¹, Е. В. Тибирькова¹,
Л. В. Ельцова¹, В. А. Анисимова²

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград;

²НИИ физической и органической химии ЮФУ, Ростов-на-Дону

Цель. Экспериментальное обоснование применения антиоксидантов для нейропротекции при церебральных ишемиях, вызванных нарушением мозгового кровообращения (НМК).

Методы. Эксперименты выполнены на 72 белых крысах массой 250 – 300 г. Антиоксиданты производные пирроло-бензимидазола РУ-642, РУ-792 и препарат сравнения мексидол вводили в/б за 30 мин. до ишемии в изонитрооксидантных дозах. Ишемии моделировали билатеральной перевязкой наружных сонных артерий [Мирзоян, 2000]. Тотальную ишемию мозга с реперфузией создавали 30 мин. окклюзией сонных артерий с последующей реперфузией на фоне снижения АД до 80/60 мм рт.ст. забором крови из яремной вены [Мирзоян, 2006]. Регистрировали выживаемость, неврологический статус по шкале McGrow, двигательную активность в актометре Ugo Basile, поведение крыс в «открытом поле» (ОП), после забоя в крови и мозге определяли уровень малонового диальдегида (МДА) и активность глутатионпероксидазы (ГП). Статистически данные обрабатывали в Statistica 6.0 (StatSoft, США) с применением точного метода Фишера и критерия Стьюдента.

Результаты. Экспериментальная билатеральная окклюзия сонных артерий у крыс воспроизводит картину ишемического инсульта в клинике [Мищенко, 2003]. Антиоксиданты РУ-642 и РУ-792 повышали выживаемость животных как в острый период через 12 и 24 ч, так и через 28 и 72 ч после ишемии, тогда как мексидол увеличивал выживаемость только на вторые и третьи сутки. РУ-642 и РУ-792 статистически значимо увеличивали локомоторную активность животных с ишемией, повышали горизонтальную активность в ОП и снижали неврологический дефицит. Наряду с этим новые антиоксиданты эффективно ограничивали повышенное у крыс с ишемией перекисное окисление липидов (ПОЛ), статистически значимое снижая МДА и восстанавливая активность ГП как в мозге, так и в сыворотке крови. Мексидол оказался менее активен по сравнению с новыми веществами. В свою очередь, модели ишемии с реперфузией более полно позволяют оценивать нейропротекторный потенциал антиоксидантов, так как реперфузия сопровождается мощным дисбалансом в системе регуляции ПОЛ. Было установлено, что новые антиоксиданты на данной модели значимо снижали МДА и способствовали повышению активности ГП в плазме крови и мозговой ткани по отношению к ишемии. Мексидол продемонстрировал сходную активность, уменьшая МДА, не влияя на активность ГП в плазме крови, но увеличивал ее в мозге относительно ишемии.

Выводы. Доказана обоснованность назначения антиоксидантов для нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения.

Сочетанное терапевтическое действие бензодиазепиновых транквилизаторов и пептидного анксиолитика Селанка

Н. В. Кост¹, В. К. Мешаевкин¹, А. В. Ларионова²,
О. Н. Терещенко¹, Н. Ф. Мясоедов²

¹Научный центр психического здоровья РАМН, Москва;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва

Целью исследования была экспериментальная проверка эффективности и безопасности сочетанного применения пептидного анксиолитика селанка и бензодиазепиновых транквилизаторов, диазепам (Д) и мезапама, при остром и хроническом введении животным.

Методы. 1. Хронический эксперимент. Белым беспородным мышам-самцам раз в сутки на протяжении 45 дней вводили Д (в/б в 0,2 мл дистиллированной воды) в дозах, постепенно возрастающих от 1 до 25 мг/кг или на фоне тех же доз Д селанка (600 мг/кг). Контрольным животным эквивалентно вводили дистиллированную воду. Через 2 дня по окончании хронического инъекций животным вводили Д в тестовых дозах 1, 3 и 10 мг/кг и через 30 мин оценивали их поведение в придонном крестообразном лабиринте (ПКЛ). 2. Острый эксперимент. Мышам-самцам линии Balb/c однократно вводили селанк в дозах 20 – 2000 мкг/кг, Д или мезапам в дозах 0,3 – 10 мг/кг, а также совместно селанк (2 мг/кг) и Д или мезапам в тех же дозах и через 30 мин оценивали их поведение в ПКЛ.

Результаты. При остром введении Д в дозах до 3 мг/кг оказывает выраженное анксиолитическое действие. При повышении дозы Д наблюдается седация и миорелаксация, что выражается в снижении количества выходов и времени, проведенного мышами в открытых рукавах ПКЛ. На этом фоне селанк усиливает анксиолитическое действие Д при малых дозах и ослабляет его седативное и миорелаксирующее действие при больших дозах. При совместном введении с дневным транквилизатором мезапамом, обладающим слабым седативным действием, селанк увеличивает активность мышей в открытых рукавах ПКЛ на фоне больших доз мезапама. Это можно объяснить как усилением анксиолитического действия, так и блокадой седативного, которое может наступать при больших дозах транквилизатора. После хронического введения Д снижает базовый уровень тревожности. На этом фоне тестовые дозы Д 1 и 3 мг/кг не вызывают достоверного анксиолитического эффекта в тесте ПКЛ, что можно интерпретировать как развитие толерантности. При тестовой дозе 10 мг/кг проявлялся седативное и/или миорелаксирующее действие Д, которое выражалось в уменьшении посещений открытых рукавов ПКЛ. Если при хроническом введении Д вводили совместно с селанком, снижение базовой тревожности и толерантность к малым тестовым дозам сохранялась, а при дозе 10 мг/кг не только не наблюдалось седации, но и происходило снижение тревожности по сравнению с базовым уровнем.

Выводы. Селанк, при совместном остром и хроническом введении с бензодиазепинами, усиливает их терапевтическую эффективность и снижает седативное действие.

Влияние цинка сульфата на гипогликемическую активность инсулина

В. П. Котегов¹, Ю. А. Брудастов²,
Я. Г. Малкова¹, М. В. Липина¹

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь;

²АНО «Центр биотехнологической медицины», Москва

Цель. Изучение влияния длительного введения цинка сульфата на гипогликемический эффект инсулина.

Методы. Опыты проведены на белых нелинейных крысах массой 250 – 270 г. Цинка сульфат на 1 % крахмальной слизи вводили ежедневно через рот по 3 мг/кг а) интактным животным на протяжении 1 мес.; б) животным со стероидным диабетом в течение 15 сут. Стероидный диабет моделировали в/м инъекцией дексаметазона фосфата (Krgka) из расчета 100 мкг/кг (В. Г. Селятицкая и др., 2002). В контрольной серии эксперимента в эквивалентном количестве использовали одну крахмальную слизь. В конце исследования у животных изучали характер гликемической кривой после внутривенного введения инсулина («актрапид» из расчета 1,0 ЕД/кг. Концентрацию глюкозы в крови определяли с помощью глюкозооксидазного метода в дискретные интервалы времени. В качестве эталонов сравнения использовали противодиабетические средства метформин (Сюфор, Berlin-Chemie) и гликлазид (Диабетон, Servier), а также препарат цинка цинктерал (Pofla Kutno S.A.).

Результаты. В дозе 1,0 ЕД/кг инсулин вызывал у интактных крыс контрольной серии интенсивное уменьшение уровня глюкозы: уже через 30 мин на 45,4 %, а через 1 ч — на 60,2 %. На фоне метформина уровень глюкозы за 2 ч уменьшался на 77,9 %. Практически однократно действовали гликлазид и цинка сульфат.

Эффект цинктерала был менее выражен. У животных со стероидным диабетом гипогликемическая активность инсулина закономерно ослабевает, что обусловлено развивающейся инсулинорезистентностью. Так, через 30 мин после его инъекции снижение уровня гликемии составило у животных лишь 7,0 против 45,4 % у интактных крыс, спустя 45 мин — 9,6 против 43,4 %, а по истечении 1 ч — соответственно 5,9 и 60,2 %. Все сравниваемые соединения повышали биологическое действие инсулина.

Выводы. Цинка сульфат при длительном применении значительно усиливает гипогликемическое действие инсулина.

Влияние цинка сульфата на острую и хроническую алкогольную интоксикацию

В. П. Котегов¹, Ю. А. Брудастов², А. В. Сульдин¹, Я. Г. Малкова¹, Н. А. Иванова¹

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития РФ, Пермь;

²АНО «Центр биотической медицины», Москва

Цель. Изучение влияния длительного введения цинка сульфата на течение острой и хронической алкоголизации крыс.

Методы. Для определения показателей токсикометрии 40 % этиловый спирт *per se* вводили интактным крысам внутрижелудочно через атравматичный металлический зонд в возрастающих дозах от 5000 до 17500 мг/кг. Большие дозы вводили повторно в течение 15 мин. Животным экспериментальных групп предварительно на протяжении месяца через рот вводили цинка сульфат и цинктерал по 3 мг/кг. При моделировании хронической алкоголизации крысам в течение 30 сут вместо воды предоставляли 15 % раствор этилового спирта при одновременном введении цинка сульфата и цинктерала из расчета 3 мг/кг. В конце эксперимента у животных оценивали способность к обучению по выработке реакции пассивного избегания (УРПИ), проводили биохимическое исследование крови. Установка УРПИ состоит из темной опасной камеры с электродным полом, соединенной закрывающимся отверстием с ярко освещенной светлой безопасной камерой. Для выработки УРПИ (обучение) крысу помещали в светлую камеру хвостом к отверстию в камеру с электродным полом. В течение 170 с регистрировали время ее захода в камеру. На 171-й секунде, когда животное входило в темную камеру, наносили через пол электробовое раздражение. Сохранность памятного следа на модели УРПИ проверяли через 24 ч после его выработки, помещая животное в светлую камеру установки таким же образом, как при обучении. В течение 180 с регистрировали время захода и выхода из темной камеры.

Результаты. Величина LD₅₀ этилового спирта у животных контрольной группы составила 8250 мг/кг, у крыс, получавших этанол и цинка сульфат — 9750 мг/кг, этанол и цинктерал — 8700 мг/кг. Защитный индекс цинка сульфата, рассчитанный по формуле $ZI = LD_{50} \text{ препарата} / LD_{50} \text{ спирта}$, составил 1,2. На фоне месячного применения цинка сульфата у животных с хронической алкоголизацией увеличивается время пребывания в светлой камере, что свидетельствует об усилении воспроизведения памятного следа и о предупреждении развития алкогольной энцефалопатии. В контрольной группе на фоне хронической алкоголизации у крыс повышается активность АСТ и АЛТ, тимоловая проба, снижается уровень гликемии, альбуминов и холестерина. Месячное введение цинка сульфата сохраняет содержание в крови белка, глюкозы и общего холестерина, уменьшает показатели тимоловой пробы.

Выводы. Цинка сульфат при длительном применении повышает толерантность животных к токсическому эффекту алкоголя.

Влияние цинка сульфата на углеводную толерантность

В. П. Котегов, А. В. Сульдин, Я. Г. Малкова

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития РФ, Пермь

Цель. Изучение влияния длительного введения цинка сульфата на углеводную толерантность животных.

Методы. Опыты проведены на белых нелинейных крысах самцах массой 250 – 270 г. Цинка сульфат вводили ежедневно через рот по 3 мг/кг а) интактным животным на протяжении 1 месяца; б) животным со стероидным диабетом в течение 15 суток. Стероидный диабет моделировали в/м инъектированием дексаметазона фосфата (Krkа) из расчета 100 мг/кг (В. Г. Селятицкая и др., 2002). В конце исследования у животных изучали характер гликемической кривой после пероральной нагрузки глюкозой и на фоне дозированного кормления. Концентрацию глюкозы в крови определяли с помощью глюкозооксидазного метода в дискретные интервалы времени. Раствор глюкозы вводили через рот однократно из расчета 2 г/кг, богатую углеводами пищу предоставляли каждые 2 ч. В качестве эталонов сравнения использовали противодиабетические средства метформин (Сиофор, Berlin-Chemie) и гликлазид (Диабетон, Servier), а также препарат цинка цинктерал (Polfa Kutno S.A.).

Результаты. Длительное введение цинка сульфата, метформина и гликлазида значительно улучшало у животных показатели тошачковой гликемии, снижая ее в сравнении с контрольной группой опыта у интактных крыс на 14 – 27 %, а на фоне стероидного диабета — на 8 – 17 %. У интактных животных контрольной серии уровень гликемии уже в течение первых 15 мин после введения глюкозы возрастал на 46,1 %, через 30 мин — на 111,6 %, спустя 45 мин — на 88,7 %, а к концу первого часа — на 74,0 %. Длительное применение цинка сульфата повышало толерантность к вводимой глюкозе; максимальный прирост ее уровня составил через 30 мин опыта лишь 74,9 %, через 45 мин — 58,2 %, а спустя 1 ч — 50,0 %. Близкий эффект отмечен при использовании метформина и гликлазида, цинктерал проявил эффект лишь на 45-й минуте опыта. На фоне стероидного диабета устойчивость животных к глюкозе значительно снижается. В этих условиях все сравниваемые соединения улучшали показатели глюкозотолерантного теста. В опытах с дозированным доступом к пище каждое кормление интактных животных контрольной серии сопровождалось постепенным повышением уровня сахара в крови: на 46,2 % через 2 ч, на 53,5 % через 4 ч, на 58,4 % спустя 7 ч и на 66,7 % за 10 ч наблюдения. Цинка сульфат, как и цинктерал, при этом уменьшал прирост постпрандиальной гликемии в течение всего опыта в среднем на 20 – 35 %, гликлазид — на 35 – 53 %, а метформин — на 53 – 69 %.

Выводы. Цинка сульфат при длительном применении повышает толерантность животных к углеводной нагрузке.

Нейропротективная активность димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2h на экспериментальной модели геморрагического инсульта

С. О. Котельникова, В. А. Крайнева

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Исследовать влияние разработанного в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН оригинального димерного дипептидного миметика фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) вещества под шифром ГК-2h на выживаемость, неврологический статус и память крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой (ИПГ) модели геморрагического инсульта.

Методы. Геморрагический инсульт вызывали деструкцией мозговой ткани в области внутренней капсулы. Для оценки неврологического статуса у крыс (беспородные самцы) использовали шкалу Mc Grow, обучения и памяти — условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ), двигательной активности — открытое поле. ГК-2h в дозах 1,0 и 0,1 мг/кг вводили крысам внутрибрюшинно через 4 ч после операции, а затем ежедневно в течение 5 дней.

Результаты. Показано, что в группе крыс с ИПГ в течение первых суток погибло 10 % животных, а к 14-му дню этот показатель достиг 40 %, тогда как в группе ложнооперированных крыс гибель составила 5,2 %. ГК-2h в дозах 1,0 и 0,1 мг/кг статистически достоверно снижал гибель крыс с ИПГ до 10 % и 20 % соответственно. Показано, что у всех крыс с ИПГ наблюдались слабые (вялость, замедленность движений, слабость конечностей), а у 38 % — сильные (манежные движения, парезы, параличи конечностей) нарушения неврологического статуса. ГК-2h в зависи-

мости от дозы и времени регистрации ослаблял неврологический дефицит и улучшал ориентировочно-исследовательское поведение и двигательную активность в открытом поле у крыс с ИПГ. Соединение обладало способностью улучшать память у крыс с ИПГ. Так, если при воспроизведении УРПИ на 14-й день после обучения количество крыс с ИПГ не зашедших в темную камеру составляло 0 %, то на фоне ГК-2h в дозе 0,1 мг/кг — 40 %, а в дозе 1,0 мг/кг — около 90 %.

Выводы. Проведенные исследования показали, что димерный дипептидный миметик фактора роста нервов вещество под шифром ГК-2h, при внутрибрюшинном введении животным в дозах 1,0 и 0,1 мг/кг значительно снижает выраженность постинсультных нарушений на модели геморрагического инсульта, улучшая показатели неврологического статуса, ориентировочно-исследовательского поведения, нарушенную память, снижая гибель крыс с ИПГ.

Эндотелиотропные эффекты комбинации небиволола с резвератролом в эксперименте

В. И. Кочкаров, В. А. Петренко,
А. В. Скорынин, С. В. Буравлева

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

Цель работы заключалась в исследовании эндотелиотропных эффектов комбинации небиволола с резвератролом.

Методы. Опыты проводились на белых крысах самцах линии Wistar массой 200 – 250, $n = 10$. Для моделирования эндотелиальной дисфункции использовали N-нитро-L-аргинин метилсульфат (L-NAME) вводили внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут. На фоне моделирования патологии вводили внутрибрюшинно небиволол и резвератрол. Через 7 сут от начала эксперимента под наркозом (этаминал-натрия 50 мг/кг) посредством катетера в сонной артерии регистрировали гемодинамические показатели систолическое (САД), диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Показатели гемодинамики измеряли непрерывно посредством датчика TSD 104 A и компьютерной программы «Вiorас». Проводились функциональные пробы: эндотелий зависимая вазодилатация-внутривенное введение ацетилохолина в дозе 40 мкг/кг, эндотелий независимая вазодилатация — внутривенное введение нитропрусида натрия в дозе 30 мкг/кг. Затем рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД), являющийся отношением площади над трендом эндотелий независимой вазодилатации к площади над трендом эндотелий зависимой вазодилатации.

Результаты. Как показали результаты функциональных проб КЭД у животных с патологией составил $5,4 \pm 0,6$, а в группе интактных животных $1,1 \pm 0,1$. В группах животных, где на фоне моделирования патологии проводилась фармакологическая коррекция монотерапией небивололом КЭД соответственно составил $1,7 \pm 0,2$, что ниже, чем у животных с патологией, но в то же время не достигает уровня интактных животных. Напротив, сочетанное применение небиволола с резвератролом при данной патологии обнаружило большее снижение КЭД в сравнении с соответствующей монотерапией. Значение КЭД составило $1,3 \pm 0,2$, что в большей степени приближено к уровню интактных животных.

Выводы. Комбинированное применение небиволола с резвератролом выявило более выраженные эндотелиопротективные эффекты в сравнении с монотерапией в эксперименте на крысах. Данный эффект обусловлен действием данных препаратов на различные патогенетические звенья эндотелиальной дисфункции. В частности резвератрол активирует фермент эндотелиальную NO-синтазу и проявляет значительные антиоксидантные действие предотвращающим окислительный стресс при дефиците оксида азота. В свою очередь небиволол на фоне стимуляции синтеза оксида азота предотвращает гиперактивацию симпатоадреналовой системы.

Тканевая биодоступность нового селективного ингибитора Haspin киназы — АН-02 у мышей

О. Ю. Кравцова, Е. И. Скрабелинская, Д. Н. Казюлькин
ООО «Лаборатория Биоскрининга», Москва

Цель. Исследование тканевой биодоступности нового селективного ингибитора Haspin киназы — АН-02, действие которого приводит к блоку митоза и последующей индукции апоптоза раковых клеток *in vitro* и *in vivo*.

Методы. Изучение тканевой биодоступности АН-02 (плазма крови, мозг, легкие, печень, почки, поджелудочная железа) проводили на 24 мышях самцах линии SHK. АН-02 вводили животным внутрижелудочно в дозе 20 мг/кг. Пробы органов и тканей отбирали в дискретные интервалы времени: до введения — 0 ч и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 и 8 ч после введения. Также изучали проницаемость АН-02 в опухолевую ткань из системного кровотока на 6 мышях BDF1, которым предварительно была инокулирована меланомы В16 (18-й день после перевивки). Пробы крови и опухолевой ткани забирали до и через 5 ч после внутрижелудочного введения АН-02 в дозе 50 мг/кг. Плазму крови отделяли центрифугированием при 3000 об/мин и 40 °С в течение 15 мин. Пробы тканей предварительно гомогенизировали. Для подготовки проб для анализа использовали осаждение белков ацетонитрилом. Количественное определение АН-02 в биологическом материале проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии на системе Agilent 1200 (США), совмещенной с трехквадрупольным масс-спектрометром API 3200 QTrap (Applied Biosystems/MDS SCIEX, США). Детектирование осуществляли методом ионизации электроспрей в режиме положительного MRM (Multiple Reaction Monitoring). На основании полученных данных для АН-02 концентрация — время непараметрическим методом интегральных статистических моментов рассчитывали фармакокинетические параметры $[AUC_{0 \rightarrow t}, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, K_{el}]$, а также коэффициент тканевого распределения (тканевую биодоступность) — K_{tr} ($K_{tr} = AUC_{ткань} / AUC_{плазма}, C_{max\ ткань} / C_{max\ плазма}$, где AUC — площадь под фармакокинетической кривой, нг/(мл · ч); C_{max} — максимальная концентрация, нг/мл).

Результаты. АН-02 при введении внутрь интенсивно распределяется в сильно васкуляризованных тканях органов мышей — легких ($K_{tr} = 28,8$), печени ($K_{tr} = 23,1$) и почках ($K_{tr} = 11,7$). В то же время его содержание в умеренно васкуляризированной опухолевой ткани также достаточно велико — $K_{tr} = 6,2$. В мозг, через гематоэнцефалический барьер, АН-02 проникает умеренно ($K_{tr} = 0,8$).

Выводы. Соединение АН-02 после введения внутрь мышам преимущественно распределяется в легкие, печень и почки. Достаточно высокая проницаемость АН-02 в ткани опухоли может способствовать более эффективному воздействию на раковые клетки как первичного новообразования, так и метастазов.

Персонализированный подход к терапии стрептококковых тонзиллитов

И. Э. Кравченко¹, С. Ю. Гармонов²,
Р. Г. Зарипова¹, В. Х. Фазылов¹

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань

Цель. Персонализации лечения больных стрептококковыми тонзиллитами на основе изучения состояния метаболических ферментных систем ацетилирования и микросомального окисления и оценки влияния препарата пиримидинового ряда «ксимедон» на их активность.

Методы. Обследованы 85 больных тонзиллитом, обусловленным *Streptococcus pyogenes*, и 110 здоровых лиц. Обследование проводилось в 1 – 4-й дни болезни (острый период) и на 7 – 10-й дни (ранняя реконвалесценция). Фенотипы ацетилирования (ФА) и окисления (ФО) определялись путем измерения фармакокинетических параметров экскреции тест-маркеров с мочой и со слюной пациентов методами спектрофотометрии и жидкостной хромато-

графию. Тест-маркеры изониазид и антипирин вводились однократно *per os* перед началом исследования.

Результаты. При фенотипировании активности N-ацетилтрансферазы в группе здоровых лиц зарегистрировано равное соотношение быстрых и медленных ацетиляторов (по 50 %). При фенотипировании цитохромов P-450 (окисление) у 36 % здоровых лиц зарегистрирован медленный ФО, у 44 % — средний и у 20 % — быстрый фенотип. У больных первичной и лакунарной формой стрептококкового тонзиллита достоверно чаще преобладал быстрый ФА (57 и 65 % пациентов) и средний фенотип окисления (50 и 54,6 %); у больных повторной и фибринозно-некротической формами — медленный ФА (62,7 и 58,3 %) и медленный ФО (57,2 и 60 % пациентов). У больных с быстрым ФА и средним ФО купирование ведущих клинических синдромов происходило раньше, чем у больных с другими фенотипами ($p < 0,05$). Включение ксимедона в комплексную терапию больных стрептококковым тонзиллитом выявило его индуцирующее действие на активность процессов ацетилирования и окисления. Процессы индукции микросомальных оксидаз и ацетилтрансферазы были наиболее выражены в группах лиц с медленными ФО и ФА, что приводило к ускорению метаболических процессов и способствовало сокращению длительности ведущих клинических синдромов заболевания в среднем на 1,8 дня ($p < 0,01$).

Выводы. Методы косвенной оценки биохимических фенотипов могут использоваться для персонализации лекарственной терапии больных стрептококковыми тонзиллитами и проведения целенаправленной регуляции метаболических процессов с использованием лекарственного препарата ксимедон.

Оценка нейропротекторного действия афобазола и его метаболита в сравнении с мексидолом на модели интрацеребральной посттравматической гематомы

В. А. Крайнева, А. В. Федоренко

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Ранее установлено, что препарат афобазол обладает нейропротекторными свойствами. Соединение М-11 {2-[2-(3-оксоморфолин-4-ил)-этил-тио]-5-этоксibenзимидазола гидрохлорид} является основным метаболитом афобазола {5-этоксн-2-[2-(морфолино)этилтио]бензимидазола дигидрохлорид}.

Цель. Оценить нейропротекторные свойства афобазола и его метаболита в сравнении с мексидолом на экспериментальной модели интрацеребральной посттравматической гематомы (ИПГ).

Методы. ИПГ вызывали деструкцией мозговой ткани в области внутренней капсулы. Для изучения влияния вещества на память использовали условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ), двигательной активности — открытое поле, а также регистрировали динамику гибели животных. Вещества вводили в/б через 6, 9, 12, 18 и 24 ч после операции, затем два раза в день в течение двух недель, афобазол в дозе 1,0 мг/кг, М-11 — 2,5 мг/кг и мексидол — 50 мг/кг.

Результаты. Показано, что общая гибель животных в группе ложно оперированных (ЛО) крыс составляет 5 – 10 %, а в группе ИПГ достигает к 14-му дню 40 – 60 %. Мексидол при первом введении через 6 ч после операции достоверно уменьшал гибель животных до 21 %. Афобазол при том же интервале до первого введения, снижал общую гибель животных с ИПГ до 9 %, оказывая более выраженный в сравнении с мексидолом протективный эффект. При начале введения препаратов через 9 ч достоверных защитных эффектов не зарегистрировано, однако следует отметить тенденцию к уменьшению гибели животных, получавших афобазол и М-11, более выраженную в сравнении с мексидолом. При введении препаратов через 12 и 18 ч эта тенденция сохранялась в равной степени для трех исследуемых соединений.

Афобазол и соединение М-11 обладали способностью улучшать память у крыс с ИПГ. Оба соединения достоверно увеличивали латентное время захода при воспроизведении через 24 ч после обучения. Также достоверный эффект афобазола и его метаболита сохранялся при введении через 9, 12, 18 и 24 ч после операции. К 14 сут сохраняется достоверное влияние афобазола на память при его введении через 6 ч после операции. При использовании метаболита через 6 ч после операции латентное время захо-

да увеличивалось по сравнению с группой крыс с ИПГ, но в тоже время, не достигало уровня группы афобазола. К 14-м суткам также отмечается позитивное влияние афобазола и его метаболита на память при введении через 9, 12, 18 и 24 ч после операции.

Установлено, все исследуемые соединения (через 6 ч после операции) на 1 – 14-е сутки увеличивали суммарные показатели двигательной активности до уровня животных в группе ЛО в тесте открытого поля. Позитивное влияние афобазола, метаболита и мексидола на ориентировочно — исследовательское поведение отмечено при его введении через 12 и 24 ч после операции. Метаболит афобазола при введении через 24 ч после операции, достоверно увеличивал суммарные показатели двигательной активности.

Выводы. Проведенные исследования показали, что афобазол и его метаболит обладают нейропротекторным эффектом при 6-часовом интервале от операции до начала введения препаратов, значительно снижают выраженность постинсультных нарушений на модели интрацеребральной посттравматической гематомы, улучшая показатели ориентировочно-исследовательского поведения, нарушенную память, уменьшая гибель крыс с ИПГ.

Оценка гипогликемической активности оксованадиевых комплексов производных ароилпировиноградных кислот

А. И. Краснова, Т. А. Юшкова, В. В. Юшков

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития РФ, Пермь

Цель. Поиск новых высокоэффективных гипогликемических веществ в ряду производных 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот (АрПК) с комплексным влиянием на различные звенья патогенеза сахарного диабета (СД) и его осложнений.

Методы. Опыты проведены на белых нелинейных крысах массой 180 – 280 г. Острую токсичность производных АрПК изучали по методу Першина. Экспериментальную гипергликемию моделировали внутрибрюшинным введением аллоксана в дозе 170 мг/кг. Концентрацию глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом через 120 мин после введения исследуемых веществ. Влияние на центральную нервную систему (ЦНС) оценивали в тестах «открытое поле» (ОП), «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ), «горячая пластинка» (ГП). Изучаемые соединения вводили перорально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 1 % крахмальном растворе. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 1 % крахмального раствора. Степень гипогликемической активности соединений сравнивали с активностью субстанции метформина и ванадила сульфата, вводимых в дозе 50 мг/кг. Также в качестве препаратов сравнения использовали пирacetам (тест УРПИ) и метамизол натрия (тест ГП) в дозе 50 мг/кг.

Результаты. Установлено, что из 28 металлокомплексов 20 соединений обладают гипогликемическими свойствами различной степени выраженности и являются малотоксичными. При этом выявлено, что 2 вещества превосходят по активности метформин, а 1 соединение действует наравне с эталонным препаратом. Остальные соединения, показавшие специфический эффект, уступали по выраженности действия метформину. Анализ связи «структура – гипогликемическое действие» показал, что наибольший эффект присущ оксованадиевым комплексам, не содержащим в структуре гетероциклического фрагмента. Установлено, что в случае присутствия заместителя в бензольном кольце фрагмента кислоты наблюдается усиление гипогликемических свойств в ряду оксованадиевых комплексов метиловых эфиров и 4-метилфениламидов АрПК. Кроме того, активные металлокомплексы устраняют депрессивно-подобное поведение у крыс с СД, не влияя при этом на индивидуальное поведение здоровых животных. Они способствуют усвоению и сохранению условного навыка у экспериментальных животных и проявляют обезболивающее действие средней степени выраженности.

Выводы. Исследование показало перспективность поиска новых высокоэффективных гипогликемических средств среди оксованадиевых комплексов производных АрПК с комплексным спектром действия.

Фармакологическая коррекция функционального состояния сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

В. А. Красюкова, Г. А. Батищева, Ю. Н. Чернов

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздравсоцразвития РФ, Воронеж

Цель. Оценить влияние терапии препаратом кардостен в комбинации с эналаприлом на функциональное состояние сосудистого эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД).

Методы. Обследовано 29 пациентов с сочетанием АГ 1–2 стадии и СД (16 мужчин и 13 женщин, средний возраст 54,3 ± 2,3 года). Стаж диабета — 4,7 ± 0,6 года. Контрольную группу составили 18 здоровых лиц, средний возраст 37,2 ± 5,4 года. Больные получали комбинированную терапию сверхмалыми дозами антагониста С-концевого фрагмента АТ₁-рецептора ангиотензина II — препарат кардостен (4 таблетки в сутки) в комбинации с эналаприлом (10–20 мг/сут). До терапии и через 8 недель после приема препаратов оценивалась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) при проведении 5-минутной окклюзионной пробы с использованием прибора AngioScan (А. С. Парфенов, 2007). Эндотелийзависимая вазодилатация определялась в покое и после проведения велоэргометрической (ВЭМ) пробы по ступенчатой-возрастающей методике, начиная с нагрузки 25 Вт. По результатам ВЭМ-пробы оценивался пороговый уровень нагрузки, систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и пульсовое (ПАД) артериальное давление, среднее артериальное давление (АД_{ср}).

Результаты. Через 2 мес лечения кардостеном и эналаприлом у больных АГ и СД отмечено повышение толерантности к физической нагрузке с увеличением мощности пороговой нагрузки до 112,5 ± 8,5 Вт ($p < 0,01$). При этом величина САД повышалась до 160 ± 9,4 мм рт.ст. ($p < 0,01$), тогда как до начала терапии при пороговой нагрузке 87,5 ± 6,7 Вт ($p < 0,01$) показатель САД = 165,5 ± 5 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Улучшение физиологических возможностей сердечно-сосудистой системы проявилось снижением ПАД с 78,5 ± 7,2 мм рт.ст. до 73,3 ± 6,4 мм рт.ст. ($p < 0,01$), наряду с понижением АД_{ср}, ЧСС на фоне выполнения максимальной нагрузки. Кроме того, через 8 недель терапии у 50 % больных отмечено достоверное повышение ЭЗВД в 1,2 раза, а также улучшение показателя ЭЗВД до 1,27 ± 0,06 у.е. ($p < 0,01$) после выполнения пороговой нагрузки, в отличие от значений данного показателя 1,05 ± 0,12 у.е. ($p < 0,01$) до проведения терапии. Полученные результаты отражают формирование адаптационных реакций к нагрузке и увеличение функциональных возможностей эндотелия при проведении ВЭМ-пробы.

Выводы. Терапия препаратом кардостен в комбинации с эналаприлом положительно влияет на функцию эндотелия и состояние кардиоваскулярных реакций у больных АГ и СД.

Влияние антигипоксантов на содержание малонового диальдегида в структурах головного мозга при экспериментальном невротическом состоянии

В. А. Крауз, О. А. Беляева

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург

Цель. Изучить влияние антигипоксантов на содержание малонового диальдегида (МДА) в структурах головного мозга при экспериментальном невротическом состоянии.

Методы. Эксперименты выполнены на 50 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 160–200 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). В работе были использованы препараты синтетического происхождения — Мексидол в дозе 25 мг/кг, Коцитум в дозе 42 мг/кг и фитопрепараты, разработанные ранее в подразделениях СПХФА: оксофил (экстракт остролодочника остролистного *Oxytropis oxyphylla* Pall.) в дозе 80 мг/кг и мелилотин [экстракт донника лекарственного *Melilotus officinalis* (L.) Desf.] в дозе 60 мг/кг. Растворы вводили внутривенно, коцитум через желудочный зонд.

Перед началом экспериментов оценивали исходные поведенческие реакции животных по модифицированной методике в тестах «открытое поле» и «норковый рефлекс». По результатам тестирования формировали две группы в зависимости от их устойчивости к стрессовым воздействиям — высоко- и низкоустойчивые (ВУ, НУ). Хроническую невротизацию крыс создавали на модели «конфликт афферентных возбуждений». Для оценки степени интенсивности и возможных предполагаемых изменений перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли содержание МДА в гиппокампе и коре больших полушарий животных после 4 недель невротизации по реакции с тиобарбитуровой кислотой (Uchiyama M., Mihara M., 1978).

Результаты. На фоне хронической невротизации коцитум, оксофил, мексидол и мелилотин в группе ВУ животных уменьшают уровень МДА в коре больших полушарий соответственно на 34, 49, 34 и 18 %, а в группе НУ невротизированных крыс — на 20, 37, 27 и 15 % по сравнению с контрольной группой невротизированных животных, получавших воду для инъекций. В гиппокампе количественное содержание МДА у ВУ невротизированных крыс на фоне действия коцитума, оксофила, мексидола и мелилотина также уменьшается соответственно на 28, 18, 22 и 19 % по сравнению с контрольной группой невротизированных животных, тогда как в группе НУ крыс в условиях хронической невротизации уровень МДА снижается только на фоне действия коцитума на 29 %.

Выводы. В условиях экспериментального невротического состояния исследуемые антигипоксанты снижают содержание МДА в коре больших полушарий и гиппокампе в большей степени в группе ВУ к стрессовым воздействиям крыс, тогда как у НУ животных эффект препаратов менее выражен и проявляется (за исключением коцитума) только в отношении коры больших полушарий.

Влияние нового производного фенибута на психоневрологические и морфосоматические нарушения, вызванные депривацией парадоксальной фазы сна

А. Н. Кривицкая, В. В. Багметова

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

Цель. Изучение влияния нового производного фенибута с лабораторным шифром РГПУ-147 на психоневрологические и морфосоматические нарушения, вызванные депривацией парадоксальной фазы сна.

Методы. Эксперимент выполнен на белых беспородных крысах самцах (200–240 г). Животных подвергали острому стрессу, вызванному 48-часовой депривацией парадоксальной фазы сна (ДПС) — помещению на 48 часов на площадку 6 × 6 см в бассейне с водой. Фенибут (50 мг/кг) и РГПУ-147 (75 мг/кг) вводились животным однократно интраперитонеально перед стрессированием. Стресспротекторное действие соединений оценивали по влиянию на психоневрологический статус животных в тестах «открытое поле» (ОП), «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), тест «экстраполяционного избавления» (ТЭИ), «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) и по выраженности стрессобусловленных морфосоматических нарушений — изменению коэффициентов масс (мг/100 г) тимуса, селезенки, надпочечников, а также степени язвенного поражения слизистой желудка, устойчивости эритроцитов к кислотному гемолизу.

Результаты. 48-часовая ДПС вызывала у стрессированных контрольных животных снижение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности в ОП, повышение уровня тревожности в ПКЛ (снижение времени, проводимого в открытых рукавах и числа заходов в них), явления когнитивного дефицита: укорочение латентного периода (ЛП) первого захода в темный отсек в тесте УРПИ и удлинение ЛП подныривания в ТЭИ. Фенибут и РГПУ-147 уменьшали выраженность психоневрологических нарушений, вызванных стрессом: статистически значимо повышали локомоторную и исследовательскую активность в ОП, время пребывания в открытых рукавах ПКЛ, увеличивали ЛП первого захода в темный отсек в УРПИ и уменьшали ЛП подныривания в ТЭИ. Помимо этого, оба вещества статистически значимо уменьшали выраженность стрессиндуцированных морфосоматических

нарушений у животных — инволюции тимуса и селезенки, гипертрофии надпочечников и степени изъязвления слизистой желудка, а также повышали устойчивость мембран эритроцитов к кислотному гемолизу. Перечисленные эффекты фенибута и РГПУ-147 указывают на наличие у них нейро- и стресспротекторной активности. По влиянию на большинство перечисленных показателей РГПУ-147 статистически значимо превосходило фенибут.

Выводы. Новое производное фенибута РГПУ-147 уменьшает психоневрологические и морфосоматические нарушения, вызванные 48-часовой депривацией парадоксальной фазы сна — оказывает выраженное нейро- и стресспротекторное действие, которое превосходит эффект фенибута.

Применение докинга в виртуальном скрининге производных конденсированных азолов с к-опиоидной агонистической активностью

С. В. Криволапов, М. Ш. Айгумов, А. А. Королев, М. Е. Кругликов, Д. М. Чикун, Н. И. Чепляева, П. М. Васильев

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Виртуальный и экспериментальный скрининг производных конденсированных азолов с высокой к-опиоидной агонистической активностью.

Методы. Валидная 3D модель к опиоидного рецептора была взята из международного банка данных по трехмерной структуре белков PDB [http://www.pdb.org]. Для докинга использовались структуры 1366 новых производных конденсированных азолов (Спасов, 2010). Построение 3D моделей лигандов проводили методом молекулярной механики ММ2 и квантово-химическим методом РМ6 с помощью программы МОРАС2009 [http://openmoras.net]. Докинг выполняли с применением двух программ — Dock 6.4 (Lang, 2009) и AutoDock Vina 1.1.1 (Trott, 2010). Все расчеты выполнены на вычислительном кластере производительностью 190 Гфлопс, установленном на кафедре фармакологии ВолГМУ. Влияние на к-опиоидные рецепторы веществ (в концентрации 10^{-4} М) оценивали *in vitro* по степени активации (Δ , %) тромбоцитов кролика методом малоуглового светорассеяния (Деркачев, 1998) на лазерном анализаторе «Лайт Скан» («Люмекс», Россия). В качестве препарата сравнения использовали селективный агонист U-50488 ($\Delta = 22,8\%$).

Результаты. На первом этапе исследования были построены оптимизированные по энергии 3D модели 1366 производных конденсированных азолов. С помощью программ Dock и AutoDock Vina выполнен докинг полученных моделей в сайт связывания модели к опиоидного рецептора и оценены значения энергии докинга ΔE . Для исследуемых соединений расчетная величина ΔE варьировалась от $-4,7$ до $-12,9$ ккал/моль. По результатам докинга для последующего изучения было отобрано 20 соединений с наибольшей энергией докинга $\Delta E < -11,7$ ккал/моль. Проведенные испытания показали, что 67 % отобранных соединений проявляют высокую к-опиоидную агонистическую активность. Наиболее активное вещество имело величину $\Delta = 30,6\%$, что в 1,34 раза выше активности препарата сравнения U-50488.

Выводы. Методом докинга выполнен виртуальный скрининг производных конденсированных азолов с высокой к-опиоидной агонистической активностью. Проведено экспериментальное изучение соединений с наибольшими расчетными оценками афинности к к-опиоидному рецептору. Найдено вещество, по активности в 1,34 раза превышающее препарат сравнения U-50488.

Изучение генопротекторного действия гистохрома и его влияние на процесс свободнорадикального окисления в условиях повреждающего действия тетрахлорметана

А. В. Кропотов¹, А. О. Михайлов¹, Н. Н. Бельчева², В. В. Слободскова², В. Ю. Забелина³

¹Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток;

²Тихоокеанский океанологический институт им. В. И. Ильичева ДВО РАН, Владивосток;

³Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Цель. Изучить генопротекторное действие гистохрома, а также его влияние на антиоксидантную защиту печени и перекисное окисление липидов (ПОЛ) при экспериментальном гепатите.

Методы. Исследование проводилось в течение 7 дней на половозрелых мышцах-самцах линии СВА, разделенных на 4 группы: I — интактные мыши; II — мыши, получавшие гистохром (1 мг/кг/сут) внутривнутрибрюшинно; III — мыши, получавшие подкожно 50 % масляный раствор тетрахлорметана из расчета 0,4 мл на 100 г массы 1 раз в день; IV — мыши, получавшие тетрахлорметан с последующим введением гистохрома через час. Антиоксидантную защиту печени лабораторных животных определяли по уровню антирадикальной активности (G. Bartosz et al., 1998) и восстановленного глутатиона (GSH) (M. S. Maron, 1979), ПОЛ — по концентрации малонового диальдегида (МДА) (Ю. А. Владимиров и др., 1972). Для оценки генопротекторного действия применяли метод щелочного гель-электрофореза изолированных клеток (P. L. Olive, 2001).

Результаты. Антирадикальная активность в группе 3 составила $4,71 \pm 0,48$ мкмоль тролокса/мг ткани, что в 1,4 раза выше этого показателя по сравнению с интактными животными ($3,37 \pm 0,26$), $p < 0,001$. Это может быть обусловлено, по-видимому, острой фазой эксперимента и мобилизацией всех антиоксидантных систем организма. В тоже время достоверного различия между группами 3 и 4 не установлено. Содержание МДА во всех группах составило $33,15 \pm 1,02$ без достоверных различий. Концентрация GSH в группе 3 ($5,37 \pm 0,08$) достоверно отличается от данного показателя в группе 4 ($5,53 \pm 0,14$, $p < 0,05$), из чего следует, что гистохром уменьшает интенсивность окислительного стресса. При воздействии тетрахлорметана у мышей в печени формируются кометы, относящиеся преимущественно к классу C3 (64 %) (Collinset et al., 1995), свидетельствующие о высоком уровне фрагментации ДНК. У мышей 4 группы преобладает C2 класс комет (45 %), однако процент поврежденных клеток в 3 и 4 группе достоверно не отличаются — 99 и 97 % соответственно. Индекс генетического повреждения (Cavas, 2008) в группах 3 и 4 составил: 3,13 и 2,64 соответственно, что показывает наличие у гистохрома генопротективной активности.

Выводы. При токсическом повреждении печени тетрахлорметаном молекула ДНК является одной из его мишеней. Препарат гистохром оказывает генопротекторное действие и уменьшает интенсивность окислительного стресса.

Оценка генопротективного действия хаурантина при остром тетрахлорметановом гепатите у крыс

А. В. Кропотов¹, В. П. Челомин², Р. К. Гончарова¹

¹Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток;

²Тихоокеанский океанологический институт им. В. И. Ильичева ДВО РАН, Владивосток

Цель. Экспериментальная оценка влияния четыреххлористого углерода и его комбинации с хаурантином на степень повреждения ДНК в печени крыс.

Методы. Исследование выполнено на половозрелых крысах-самцах линии Август, у которых в течение пяти дней моделировали тетрахлорметановый гепатит (Венгеровский и соавт., 1999). Части из этих животных внутривнутрибрюшинно за час до применения гепатотоксина вводили жидкий экстракт из туники асцидии пурпурной (*Halocynthia aurantium*), имеющий товарный знак «хаурантин»® в дозе 0,4 мл/кг/сут. Изучение СС1₄-индуцированных

повреждений структуры молекулы ДНК проводили на клетках печени крыс, применяя метод электрофореза единичной клетки (Single Cell Gel Electrophoresis), известный в литературе как метод ДНК-комет (Comet Assay). В работе использовали щелочной вариант кометного анализа (Singh et al., 1988). Визуализацию и регистрацию ДНК-комет осуществляли с помощью сканирующего флуоресцентного микроскопа, оснащенного цифровой фотокамерой. Для обработки цифровых изображений использовали компьютерную программу, позволяющей в каждой комете вычислять параметры, указывающие на степень повреждения ДНК: 1) долю ДНК в хвосте кометы; 2) длину хвоста кометы; и 3) момент хвоста кометы, который представляет собой произведение длины хвоста кометы и доли ДНК в ней.

Результаты. В клетках печени крыс, подвергшихся воздействию тетрахлорметана, молекула ДНК образует хорошо выраженные кометы, что, очевидно, обусловлено глубокой деградацией генома и миграцией низкополимерных фрагментов ДНК. При воздействии CCl_4 у крыс в печени формируются кометы, относящиеся преимущественно к классу С3 (по классификации Collins et al., 1995), свидетельствующие о высоком уровне фрагментации ДНК. В группе животных, которым в сочетании с тетрахлорметаном вводили хаурантин, по сравнению с контролем имело место достоверное снижение в печени на 16 % некрозо-апоптотических клеток, уменьшение длины «хвоста кометы» на 71 % и ДНК в «хвосте кометы» на 28 %.

Выводы. При токсическом воздействии тетрахлорметана на организм молекула ДНК печени является одной из его мишеней. Экстракт гидробионта асцидии пурпурной — хаурантин оказывает умеренную генопротективную активность.

Ультраструктурные проявления кардиопротекторной активности небиволола и карведилола при регенераторно-пластической сердечной недостаточности у крыс

Ю. Н. Кротова, Д. П. Хлопонин,
П. А. Хлопонин, Т. В. Архипова

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

С целью изучения кардиопротекторной активности β -адреноблокаторов (АБ) небиволола (Н) и карведилола (К) проводился сравнительный ультраструктурный анализ их влияния на миокард при регенераторно-пластической сердечной недостаточности (СН) у крыс.

СН у 36 белых беспородных крыс-самцов моделировали путем дробного (6-кратного) в течение 2 недель введения доксорубина (Д) в курсовой дозе 15 мг/кг внутривенно. В ходе эксперимента (10 недель) животные ежедневно получали Н (1 мг/кг/сут *per os*) или К (10 мг/кг/сут *per os*). Забор ткани миокарда и ее обработку проводили согласно общепринятым протоколам. Для просмотра использовался электронный микроскоп Тесна G2 Spirit Bio TWIN.

Основными проявлениями картины Д-индуцированной СН были демонстративная гетероморфность большинства кардиомиоцитов (КМЦ), сопряженная с грубыми нарушениями структуры сарколеммы, ядер и других внутриклеточных структур; различиями параметров инволюционных и репаративных изменений (прежде всего, практически полным угнетением биосинтетических процессов); апоптотическая гибель КМЦ, выраженный отек интерстиция и развитие диффузного кардиосклероза. Применение как Н, так и К приводило к стабилизации структуры сердечной мышечной ткани (особенно атриальной) и развитию несомненного гомеостатического эффекта. Подтверждением этому было достоверное снижение числа КМЦ с Д-индуцированным повреждением структуры ядер и особенно ядрышек, отсутствие отсроченных апоптозов КМЦ, относительная целостность сарколеммы и межмиоцитарных вставочных дисков, обнаружение локусов внутриклеточной регенерации. Менее выраженными были признаки отека (внутриклеточного и интерстициального) и фиброза. Дезорганизация органелл цитоплазмы, ее вакуолизация, присутствие очагов внутриклеточного миоцитолитоза и низкое содержание энергетических метаболитов, тем не менее, сохранялись.

Нередко в околярдерной саркоплазме КМЦ обнаруживались лизосомы и аутофагосомы, а также имитирующие последние структуры, зачастую достигавшие очень крупных размеров, имевшие разнородную структуру и интерпретировавшиеся нами как проявления различных стадий аутофагии.

Таким образом, кардиопротекторный эффект АБ опосредован их способностью ослаблять выраженность внутри- и внеклеточного ремоделирования в миокарде, о чем свидетельствуют стабилизация и тенденция к нормализации ультраструктуры основных компартментов КМЦ, активация внутриклеточных регенераторных процессов, торможение отека и фиброза, а также подавление апоптоза и активация — аутофагии в КМЦ.

Фармакогенетика стабилизации ремиссий опийной наркомании налтрексоном

Е. М. Крупичий¹, Э. Э. Звартау², Е. А. Блохина²,
Е. В. Вербицкая², Н. П. Алексеева², Д. В. Масалов³,
А. М. Бураков³, Н. М. Бушара², Т. Н. Романова³,
А. А. Тюрина², В. Я. Палаткин², Т. Ю. Славина³,
Г. Ю. Сулимов¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³Ленинградский областной наркологический диспансер, Ленинградская область

Цель. Оценить эффективность лечения опийной наркомании имплантируемой лекарственной формой налтрексона в сравнении с пероральным налтрексоном и плацебо с учетом генетических ковариат.

Методы. 306 больных опийной наркоманией были рандомизированы в 3 группы (102 человека в каждой). Больным 1-й группы назначался имплантат налтрексона (3 имплантации с интервалом 2 месяца, т.е. всего на 6 мес.) и таблетки плацебо, больным 2-й группы — плацебо-имплантат и пероральный налтрексон (50 мг/сут), а больным 3-й группы — двойное плацебо (имплантат и таблетки). Всем больным раз в две недели проводили сеанс индивидуальной психотерапии. Исследования проводили двойным слепым методом с двойной маскировкой. Контроль ремиссий осуществляли раз в две недели с помощью тестов на наркотики в моче. Клинико-психологические оценки проводили раз в две недели с помощью батареи международных валидизированных психометрических инструментов. Определяли аллельные варианты генов μ - и κ -опиоидных рецепторов (OPRM11, OPRM12, OPRM13, OPRK1) и катехолоргомилтрансферазы (COMT).

Результаты. Удержание в программе лечения (и, соответственно, в ремиссии) по данным анализа выживаемости Каплана — Мейера было достоверно выше в группе больных, получавших имплантат налтрексона ($p < 0.01$). В группе имплантата налтрексона на момент завершения 6-месячного курса терапии в ремиссии находилось 53 % больных, в то время как в группе перорального налтрексона — 16 % ($p < 0,001$), а в группе двойного плацебо — 11 % ($p < 0,001$). Бал оценки эффективности терапии, включающий сумму положительных анализов мочи на опиаты и пропущенных визитов, также был значимо лучше в группе имплантата налтрексона на протяжении всех 6 месяцев исследования. Носители AAAGTT или AGAGTT аллелей генов OPRM13, OPRK1 и COMT, а также CCAGTT или CTAGTT аллелей генов OPRM11, OPRK1 и COMT имели значимо лучшие показатели ремиссий и бала эффективности терапии во всех трех группах.

Выводы. Имплантат налтрексона является высокоэффективным препаратом для лечения опийной наркомании, превосходящим по эффективности пероральный налтрексон и плацебо-имплантат. Генетический анализ может быть полезен для определения больных, потенциально лучше отвечающих на терапию опийной наркомании налтрексоном (респондеров).

Поиск антиаритмических средств в ряду замещенных N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(аминоалкил)амидов нитробензойных кислот

С. А. Крыжановский, М. Б. Вититнова,
И. Б. Цорин, В. Н. Столярук, А. В. Сорокина,
А. И. Лихошерстов, Г. В. Мокров

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН в течение многих лет в ряду амидов нитробензойных кислот ведутся систематические исследования, посвященные поиску и изучению механизма действия новых оригинальных антиаритмических препаратов. В результате этих исследований было выявлено соединение АЛ-275, проявляющее выраженную противоаритмическую (ПА) и противофибрилляторную (ПФ) активность, в основе механизма действия которого лежала способность блокировать быстрый компонент K^+ тока задержанного выпрямления, протекающий через трансмембранные калиевые каналы, т.е. обладающее свойствами антиаритмиков III класса. Целью исследования являлось изучение ПА активности в ряду структурных аналогов соединения АЛ-275 — соединений АЛ-808, -809, -810 и др.

Оценку ПА активности проводили на патогномичной для антиаритмиков III класса модели хлоридбариевой аритмии, а ПФ — на модели электрической фибрилляции желудочков сердца (ЭФЖ).

При оценке активности изучаемых соединений на модели хлоридбариевой аритмии у крыс показано, что соединения АЛ-808, -809 и -817 статистически значимо ($p = 0,006$) препятствуют развитию злокачественных нарушений ритма сердца и по своей активности не уступают прототипу. Анализ структуры аритмогенеза показал, что в контроле такие злокачественные нарушения сердечного ритма, как желудочковая тахикардия и тахикардия типа torsade de pointes наблюдались соответственно у 90 и 70 % животных, тогда как у леченых крыс злокачественные аритмии развивались статистически значимо реже. Так, например, на фоне соединения АЛ-808 тахикардия типа torsade de pointes не развивалась, а желудочковая тахикардия наблюдалась лишь в 17 % случаев. При этом нарушения ритма возникали только в момент введения хлорида бария и продолжались не более 10 – 15 с, тогда как в контроле они длились 30 – 60 с и более. При оценке ПФ активности на модели ЭФЖ показано, что наибольшую, статистически значимую ($P < 0,03$), сопоставимую с таковой у прототипа, активность проявляют соединения АЛ-808, -810, -817.

В результате проведенных исследований выявлен и отобран ряд соединений-лидеров (АЛ-808 и -817), которые не только превосходят прототип по своей специфической активности, но в отличие от него не проявляют флехотоксического действия.

Возможность использования эхокардиографии для изучения постинфарктного ремоделирования сердца у мелких животных

С. А. Крыжановский, Е. О. Ионова, В. Н. Столярук,
И. Б. Цорин, М. Б. Вититнова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Проблема фармакопрофилактики постинфарктного ремоделирования сердца — одна из основных задач, стоящих перед современной кардиофармакологией, поскольку именно степень постинфарктного ремоделирования является независимым предиктором как формирования острой и хронической сердечной недостаточности, так и внезапной сердечной смерти в острую фазу инфаркта миокарда (ИМ). Цель настоящего исследования — изучение особенностей ремоделирования сердца у мелких животных, перенесших острый экспериментальный ИМ.

Методы. Эхокардиографическую оценку ремоделирования сердца проводили на беспородных крысах-самцах массой 400 – 500 г, у которых ИМ вызывали по методу Селье. Оценку состояния внутрисердечной гемодинамики (конечно-систолический и диастолический размеры — КСР, КДР, конечно-систолический и диастолический объемы — КСО, КДО, фракция укорочения — ФУ и фракция выброса — ФВ) проводили у наркотизированных (хлоралгидрат, 300 мг/кг, в/б) крыс за сутки до перевязки коро-

нарной артерии, а затем на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день от момента воспроизведения ИМ.

Результаты. У интактных животных показатели внутрисердечной гемодинамики соответствуют таковым, известным из литературы, например, ФВ $90,5 \pm 0,7$ %, КСР $1,26 \pm 0,07$ мм, КДР $2,86 \pm 0,12$ мм. На 3-и сутки ИМ отмечалось резкое статистически значимое ($P < 0,01$) снижение ФВ (до 65 %) и ФУ (до 31 %), дилатация полостей сердца, например, КДР увеличился в среднем на 62 % ($P < 0,01$). В дальнейшем на протяжении всего периода наблюдения происходило динамическое снижение ФВ и ФУ и увеличение размеров полости левого желудочка сердца. Так, например ФВ на 14-й и 28-й день уменьшилась соответственно до 59 и 45 %. Параллельно с этим отмечалась и дальнейшая дилатация полости левого желудочка сердца.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что динамика постинфарктного ремоделирования сердца у крыс достаточно близка к таковой, наблюдаемой в клинике у пациентов с крупноочаговым трансмуральным инфарктом миокарда. Этот процесс через месяц после окклюзии коронарной артерии приводит к формированию хронической сердечной недостаточности. Таким образом, этот методический прием можно рассматривать как базисный для оценки эффективности лекарственных средств, препятствующих постинфарктному ремоделированию сердца и развитию недостаточности кровообращения.

К механизму антиишемического действия афобазола

С. А. Крыжановский, И. Б. Цорин, М. Б. Вититнова,
В. Н. Столярук, Г. Г. Чичканов

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Отечественный анксиолитик афобазол, созданный и фармакологически изученный в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова, помимо собственно анксиолитического действия обладает нейтро- и кардиопротективной активностью. Ранее нами было показано, что антиаритмическая активность афобазола во многом связана с его агонистическим влиянием на σ_1 -рецепторы, локализованные в кардиомиоцитах. Целью настоящей работы явилось изучение механизмов антиишемического действия афобазола.

Опыты по изучению антиишемической активности афобазола проводили на модели эндокардиальной ишемии миокарда, которую вызывали инфузией изопроterenолола (20 мкг/кг/мин). Об интенсивности ишемического повреждения судили по величине депрессии сегмента ST на ЭКГ через 5 мин от начала инфузии изопроterenолола. В качестве эталонного препарата использовали антагонист ионов Ca^{2+} верапамил, поскольку нейропротективное действие афобазола во многом связывают с его способностью препятствовать перегрузке поврежденных нейронов ионами Ca^{2+} . Афобазол (10 мг/кг, в/в) и препарат сравнения верапамил (1 мг/кг, в/в) вводили за 2 мин до изопроterenолола. В отдельной серии экспериментов за 5 мин до введения изучаемых препаратов вводили неселективный антагонист σ -рецепторов галоперидол (0,5 мг/кг, в/в).

Показано, что афобазол статистически значимо ($P < 0,05$) по сравнению с контролем препятствует депрессии сегмента ST на ЭКГ (соответственно $0,08 \pm 0,02$ и $0,21 \pm 0,04$ мВ) и по своей активности близок к верапамилу, на фоне применения которого депрессия ST составляет $0,06 \pm 0,02$ мВ. Предварительное введение галоперидола не влияло на проишемическую активность изопроterenолола, однако препятствовало реализации антиишемического действия афобазола — уменьшению депрессии сегмента ST по сравнению с контролем на фоне галоперидол + афобазол составляло всего $0,03 \pm 0,02$ мВ ($P = 0,136$), тогда как собственно афобазол уменьшает ее на $0,13 \pm 0,03$ мВ. В отличие от афобазола, интенсивность антиишемического действия верапамила на фоне предварительного введения галоперидола практически не изменялась (соответственно $0,06 \pm 0,02$ и $0,04 \pm 0,01$ мВ).

Таким образом, афобазол на модели острой эндокардиальной ишемии миокарда проявляет выраженную антиишемическую

активность, которая в определенной мере может быть связана с его агонистическим влиянием на σ_1 -рецепторы кардиомиоцитов.

Антиишемические и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола

С. А. Крыжановский, И. Б. Цорин, Г. Г. Чичканов, В. Н. Столярук, М. Б. Вититнова, А. В. Сорокина, И. А. Мирошкина

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Отечественный анксиолитик афобазол, созданный и фармакологически изученный в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, обладает сложным механизмом анксиолитического действия, обусловленным его способностью восстанавливать связывание в бензодиазепиновом участке ГАМК_A-рецептора, нарушенное вследствие стрессовых воздействий. Однако поскольку сам афобазол не связывается с ГАМК_A-рецепторным комплексом, его способность восстанавливать функциональную активность ГАМК_A-рецептора, по всей видимости, опосредована высоким сродством препарата к σ_1 - и/или мелатониновым МТ₁ и МТ₃-рецепторам и/или способностью препарата подавлять активность МАО-А. Помимо собственно анксиолитической афобазол обладает нейро- и кардиопротективной активностью. Доклад посвящен обзору результатов собственных исследований по изучению кардиопротективной активности афобазола.

Эксперименты по изучению антиишемической и антиаритмической активности афобазола проводили в соответствии с Руководством по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ.

Показано, что афобазол обладает широким спектром антиаритмической активности и эффективно подавляет как наджелудочковые, так и желудочковые нарушения сердечного ритма. Препарат обладает пульс-замедляющим действием и, в отличие от классических антиаритмиков, не проявляет проаритмической активности. По всей видимости, вклад центральных механизмов в антиаритмическое действие препарата незначителен, поскольку его антиаритмические эффекты реализуются как на интактном, так и на денервированном сердце. Помимо этого, афобазол проявляет антиишемическую активность как в условиях острой, так и хронической ишемии миокарда, способствует уменьшению площади ишемического повреждения, снижает интенсивность некробиотических процессов в перинфарктной зоне, предотвращает постинфарктное ремоделирование сердца, тем самым препятствуя развитию сердечной недостаточности. В докладе подробно разбираются механизмы, лежащие в основе кардиопротективного действия препарата.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что афобазол обладает антиаритмической, в частности, противofiбрилляторной, и антиишемической активностью, которая во многом связана с его агонистическим влиянием на σ_1 -рецепторы, расположенные в кардиомиоцитах.

Маркетинговые характеристики применения антибактериальных средств сельскими жителями Архангельской области

И. А. Крылов, Е. А. Малетина

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск

Цель. Выявить особенности потребления (маркетинговые характеристики) группы антибактериальных средств у сельских жителей Архангельской области.

Методы. Изучение мотивации конечных потребителей лекарственных препаратов из группы антибактериальных химиотерапевтических средств проводили методом очного анкетирования среди посетителей аптек области (сельских жителей). При этом анализировались данные: назначение антибактериального препарата врачом, эффект рекламы, характеристики лекарства, стоимость препарата, предпочтение импортным или отечественным

лекарственным средствам, покупательская возможность сельских жителей.

Результаты. В исследовании, проведенном с сентября 2011 по февраль 2012 г., приняло участие 400 посетителей аптек сельских жителей Архангельской области из более чем 50 населенных пунктов. Наиболее часто сельское население Архангельской области прибегает к применению антибактериальных препаратов (совершение покупок в розничном аптечном секторе) с частотой 1 раз в год. Высок процент и более частого использования: 2 раза в год — 26,5 %. Мотивацией к применению антибактериальных средств является назначение препарата врачом (63 %), самостоятельное назначение — 23 %, по совету родственников и знакомых — 5 %, совет фармацевта/провизора — 6 %. Анализ наиболее значимых для посетителей аптек источников информации по антибактериальным средствам также показал, что совет фармацевта составляет существенный процент (18 %).

Выводы. Значительный процент сельского населения Архангельской области применяют антибактериальные средства из личных побуждений (самостоятельное назначение — 23 %), по совету родственников и знакомых. Наиболее значимые для посетителей аптек источники информации по антибактериальным средствам — совет фармацевта и влияние информации, поступающей из медийных средств, что можно рассматривать как отрицательный фактор. Возможно, следует рассмотреть вопрос о введении запретов или других мер контроля на рекламу антибиотиков, что, по-видимому, позволит ограничить бесконтрольное применение антибактериальных средств и снизить остроту проблемы антибиотикорезистентности в регионе.

Роль активации митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации кардиопротекторного эффекта уридина и уридин-5'-монофосфата

И. Б. Крылова¹, В. В. Бульон¹, Е. Н. Селина¹, О. М. Родионова¹, Н. Р. Евдокимова¹, Г. Д. Миронова², Н. С. Сапронов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург;

²Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино

Цель. Наши исследования на модели бислоистой липидной мембраны показали возможность активации митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала (митокАТФ) различными нуклеотидами, среди которых наиболее эффективным оказался уридиндифосфат — соединение химически нестабильное и неспособное проникать в клетку. Поэтому для последующего изучения были выбраны метаболические предшественники природного активатора митокАТФ — уридин и уридин-5'-монофосфат (УМФ). Цель работы заключалась в изучении кардиопротекторного действия этих соединений при острой ишемии и реперфузии миокарда у крыс и зависимости их эффектов от активности митокАТФ.

Методы. Исследование выполнено на модели острого инфаркта миокарда (ОИМ) и модели постишемического реперфузионного повреждения (И/РП) миокарда у крыс. Ишемию миокарда воспроизводили перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА). Длительность ОИМ составляла 60 мин. В течение первых 30 мин после окклюзии ЛКА проводился мониторинг нарушений сердечного ритма, через 60 мин определяли размер зоны повреждения миокарда, интенсивность энергетического обмена и перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность антиоксидантной системы в миокарде. Во второй серии опытов после 30 мин ишемии кровотока восстанавливали. Через 2 ч после начала РП определяли размер зоны некроза. При ОИМ уридин и УМФ вводили в/в (30 мг/кг) за 5 мин до окклюзии ЛКА, а специфический ингибитор митокАТФ 5-гидроксидеканоат (5-НД) в/в (5 мг/кг) за 5 мин до введения препаратов. При И/РП препараты вводились дважды — за 30 мин до ишемии и за 5 мин до РП.

Результаты. Введение уридина и УМФ за 5 мин до ОИМ сопровождалось развитием фармакологической прекодиции, что проявлялось в ограничении зоны повреждения кардиомиоцитов,

стабилизации энергетического обмена, ослаблении ПОЛ и сохранении активности системы антиоксидантной защиты. Препараты уменьшали частоту возникновения и длительность постокклюзионной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. После предварительной блокады митоКАТФ антиишемическая активность препаратов значительно снижалась. Такая же картина наблюдалась при И/РП. УМФ в 2 раза уменьшал зону некроза в миокарде, а при совместном введении УМФ с 5-НД этот показатель сохранялся на уровне контроля.

Выводы. Установлен кардиопротекторный эффект уридина и УМФ, проявляющийся в ранней фазе ОИМ и при последующей его реперфузии. Есть основания полагать, что активация митоКАТФ играет ключевую роль в реализации эффектов уридина и УМФ при ОИМ и И/РП. Работа поддержана грантом МНТЦ № 3301.

Гастрозащитное действие препаратов природного происхождения

С. Г. Крылова¹, Л. А. Ефимова¹, Т. Г. Разина¹, Е. Н. Амосова¹, Е. П. Зуева¹, Т. И. Фомина¹, Ю. С. Хотимченко²

¹ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск;

²Школа биомедицины, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток²

Цель. Разработка препаратов природного происхождения, способных нейтрализовать влияние ulcerогенных факторов, повышать резистентность клеток гастродуоденальной слизистой и регенеративную способность слизистой оболочки желудка (СОЖ) и кишечника.

Методы. Исследованы оригинальные лекарственные формы из осины обыкновенной, шлемника байкальского, облепихи крушиновидной, цикория обыкновенного, некрахмальный полисахарид пектат кальция *in vivo*. Оценку гастрозащитного действия проводили на 11 моделях экспериментального ulcerогенеза. Исследовали моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта, влияние на гладкую мускулатуру кишечника, спазмолитическую, анальгетическую, флюоголитическую, антипролиферативную активность. Гистологическими и биохимическими методами оценивали секреторную и защитную функции желудка крыс с лигированным привратником по Н. Shay, секреторную функцию желудка собак с наложением фистулы, репаративный потенциал СОЖ. Использовали тест-объект *Helicobacter pilory* для микробиологических методов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона – Манна – Уитни и углового преобразования Фишера ($p < 0,05$).

Результаты. Биомишень средств природного происхождения — клетки слизистой гастродуоденальной зоны. На модели хронической ацетатной язвы доказано гисто- и органопротекторное действие веществ, сохранение морфофункциональной активности желез и клеток, отвечающих на выработку слизи и карбонатов. Терапевтическое применение испытуемых средств вызывало повышение барьерной функции надэпителиального слоя желудка за счет увеличения слизиобразования, содержания фукозы и гликозаминогликанов, образования зрелого коллагена, площади коллагеновых волокон, высокой секреторной активности покровного эпителия, уменьшения гемодинамических нарушений в слизистой и подслизистой оболочках. Установлена возможность влияния на регенерацию эпителиальных клеток СОЖ. Выявлено спазмолитическое, прокинетическое действие, анальгетическая активность, антиэкссудативный, антипролиферативный эффекты. Результаты клинических испытаний таблетированной формы экстракта коры осины являются доказательством соответствия данных экспериментального и клинического исследования.

Выводы. Средства природного происхождения обладают мультитаргетной активностью на моделях экспериментального ulcerогенеза. В основе механизма их действия лежат антагонистный, цитопротекторный, репаративный, антихеликобактерный эффекты.

Двойной селективный ингибитор циклооксигеназы-2 и 5-липоксигеназы природного происхождения

К. Л. Крышень¹, А. А. Ацапкина², А. В. Рыбакова², Д. В. Демченко², А. В. Рыдловская², О. Н. Пожарицкая², М. Н. Макарова², В. Г. Макаров²

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»

Минздравоохранения РФ, Санкт-Петербург;

²ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», Санкт-Петербург

На модели контактного дерматита у мышей препарат афлогилекс, полученный из печени трески, проявил противовоспалительное и противоаллергическое действие. Циклооксигеназа 1 и 2 (ЦОГ1, ЦОГ2) и 5-липоксигеназа (5-ЛОГ), по-прежнему, являются перспективными мишенями для поиска новых нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Целью работы являлась оценка влияния Афлогилекс на энзиматическую активность ЦОГ-1, ЦОГ-2 и 5-ЛОГ.

Исследование влияния субстанции препарата Афлогилекс на энзиматическую активность 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) проводилось в конечных концентрациях 100; 50; 25; 12,5; 6,75; 3,375 и 1,69 мкг/мл с использованием коммерческого набора Lipoxugenase Inhibitor Screening Assay Kit (Cayman Chemical, USA) и очищенной 5-ЛОГ картофеля (Cayman Chemical, USA). Исследование влияния субстанции препарата Афлогилекс на энзиматическую активность ЦОГ1 и ЦОГ2 проводилось в конечных концентрациях 20, 10 и 5 мкг/мл с использованием коммерческого набора COX inhibitor screening assay kit (Cayman Chemicals, USA) в соответствии с инструкцией. Тест-система включает телячью ЦОГ1 и человеческую рекомбинантную ЦОГ2, позволяя тем самым определять активность фармакологических субстанций в отношении обоих ферментов.

Результаты проведенного исследования показали, что исследуемый препарат ингибирует энзиматическую активность 5-ЛОГ с IC₅₀, равной 10,2 мкг/мл, и ЦОГ2 с IC₅₀ от 5 до 10 мкг/мл. При этом, с ЦОГ1 исследуемый комплекс не взаимодействует. Таким образом, была показана селективная ингибирующая активность в отношении ЦОГ2 и 5-ЛОГ. По механизму противовоспалительного действия Афлогилекс можно отнести к нестероидным противовоспалительным средствам.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что исследуемый препарат Афлогилекс может обладать значительным противовоспалительным эффектом, воздействуя сразу на несколько звеньев воспалительного процесса: как то снижение продукции провоспалительных молекул — лейкотриенов и простагландинов, образующихся в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, путем ферментативного катализа, с участием ферментов 5-ЛОГ и ЦОГ-2, на которые препарат оказал ингибирующее влияние; так и поддержание активности ЦОГ-1, которая широко распространена в организме и выполняет в норме различные функции, например обладает гастропротективными свойствами. По литературным данным показан высокий профиль безопасности двойных ингибиторов 5-ЛОГ и ЦОГ по отношению к желудочно-кишечному тракту.

Компьютерный прогноз и экспериментальная проверка биологической активности новых производных N-арилбензамидинов

Е. В. Кузеева, Е. В. Федорова, А. В. Бурякина, Д. Д. Ваулина, Г. В. Ксенофонтова, Т. Л. Семакова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург

Известно, что выраженную активность проявляет от 0,1 до 1 % веществ, прошедших экспериментальный скрининг. Поэтому, прежде чем начать исследование биологической активности полученных нами соединений, мы предприняли попытку прогноза их вероятных видов активности с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), используя веб-сервис <http://pharmaexpert.ru/passonline>. Оказалось, что для изучаемых производных N-арилбензамидина прогнозируются

антибактериальная и противовоспалительная активность с вероятностью $P_a > 0,8$ и анальгетическая активность с вероятностью $P_a \approx 0,4$. Поэтому целью нашей работы стало изучение антибактериального, противовоспалительного и анальгетического действия синтезированных соединений.

Определение антимикробной активности проводили методом серийных разведений с последующим высевом на агаризованную среду. В качестве тест-микроорганизмов были выбраны *Staphylococcus aureus* штамм 209 P и *Escherichia coli* ATCC 25922. Микробная нагрузка составила 1000 кл/мл. Противовоспалительную активность, полученных производных N-арилбензамидина исследовали на модели формалинового отека лапы у крыс. Анальгетическую активность изучали на модели укуснокислых «корчей» у мышей.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) N-арилбензамидинов для *E. coli* находились в интервале 0,049 – 1,163 мкг/мл, для *St. aureus* в интервале 0,049 – 0,781 мкг/мл, что соответствует уровню МИК широко используемых на практике антибиотиков. Внутривентральное однократное превентивное введение N-арилбензамидинов крысам самцам в дозе 150 мг/кг (1/10 от LD₅₀) способствовало сдерживанию развития воспалительной реакции через 24 ч после введения флогогенного агента на 64,8 – 82,7 %, что сопоставимо с активностью эталонного препарата сравнения диклофенака натрия (60,8 %). Превентивное однократное внутривентральное введение тестируемых соединений в дозе 264 мг/кг (1/10 от LD₅₀) мышам самцам приводило к уменьшению числа судорог у животных на 59,5 – 64,9 %, что свидетельствует о наличии у N-арилбензамидинов анальгетического действия, несколько уступающего таковому у метамизола натрия, активность которого составила 91 %.

Таким образом, используя результаты прогноза PASS, удалось идентифицировать наиболее вероятные виды биологической активности у полученных нами производных N-арилбензамидина, сделать предварительный выбор из соединений наиболее перспективных и позволило существенно сократить время и объем проводимых исследований.

Влияние строения N-арилбензамидинов на антимикробную активность

Е. В. Куваева, Е. В. Федорова, С. В. Гурина, И. П. Яковлев, А. Э. Потапова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург

Результаты ряда экспериментальных работ показали, что *n*-метилсульфонилбензамидина гидрохлорида и *n*-гуанилметилсульфонилбензамидина гидрохлорида обладают антибактериальной активностью, также N-галогенамидины обладают антимикробной активностью в отношении *Escherichia coli* (250 – 500 мкг/мл) и *Staphylococcus aureus* (250 мкг/мл) [pat. 0076430 EP. Compositions having antimicrobial activity]. Амидиновые основания часто используются как дезинфицирующие средства. Целью нашей работы стало изучение зависимости антимикробной активности от строения N-арилбензамидинов.

Определение антимикробной активности проводили методом серийных разведений с последующим высевом на агаризованную среду. В качестве растворителя использовали 20-ный водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО). В качестве тест-микроорганизмов были выбраны *Staphylococcus aureus* штамм 209 P и *Escherichia coli* ATCC 25922. Микробная нагрузка составила 1000 кл/мл.

Нами были исследованы незамещенные N-арилбензамидины и N-арилбензамидины, содержащие электроноакцепторные и электронодонорные заместители в бензольном кольце. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) для *St. aureus* синтезированных соединений имели следующие значения: N-4-нитрофенилбензамидин — 0,049 мкг/мл; N-4-бромфенилбензамидин — 0,049 мкг/мл; N-фенилбензамидин — 0,098 мкг/мл; N-4-метилфенилбензамидин — 0,781 мкг/мл; N-4-метоксифенилбензамидин — 1,163 мкг/мл МИК для *St. aureus* синтезированных соединений имели следующие значения: N-4-нитрофенилбензамидин — 0,049 мкг/мл; N-4-бромфенилбензамидин — 0,049 мкг/мл; N-фенилбензамидин — 1,163 мкг/мл; N-4-метилфенилбен-

замидин — 1,163 мкг/мл; N-4-метоксифенилбензамидин — 1,163 мкг/мл.

В результате проведенных исследований было установлено, что наличие в строении N-арилбензамидина акцепторных заместителей повышало антимикробную активность соединений, тогда как введение донорных заместителей в структуру синтезированных соединений приводило к понижению активности.

Оптимизация фармакотерапии депрессии на фоне хронической патологии желудочно-кишечного тракта

О. М. Куделина, Д. П. Хлопонин, Ю. С. Макляков, В. Г. Заика, Н. М. Морозов, Т. З. Черная

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель работы состояла в определении оптимального режима назначения антидепрессанта Флуоксетина (Ф) из ряда селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (в качестве средства монотерапии) и его комбинации с Мелаксеном (М) при лечении депрессивных расстройств, развивающихся на фоне хронической патологии ЖКТ.

В исследование были включены 16 пациентов (6 мужчин и 10 женщин) в возрасте 28 – 45 лет, проходивших плановое лечение в отделении гастроэнтерологии и эндоскопии РостГМУ. Больные предъявляли жалобы на лабильность настроения, нарушение сна, повышенную тревожность. Степень тяжести депрессивного расстройства определялась согласно 17-пунктовой шкале Гамильтона (HAMD-17). Включенные в исследование пациенты с депрессией средней степени тяжести (17 – 25 баллов по HAMD-17) были разделены на 2 группы: Гр1 — получала Ф в дозе 20 мг/сут *per os* утром, Гр2 — Ф (20 мг/сут *per os* утром) и М 3 мг/сут *per os* на ночь. Анализ динамики состояния больных производился на 2-й, 3-й, 4-й и 5-й неделе после начала лечения.

До приема препаратов степень тяжести депрессии в Гр1 соответствовала 20-ти баллам по HAMD-17, а в Гр2 — 19,375 баллам (в обеих группах депрессия — средней тяжести). Полученные на фоне фармакотерапии результаты свидетельствовали о редукции депрессивной симптоматики в Гр1 на 2-й неделе на 25 %, 3-й — на 42,5 %, 4-й — на 57,5 % и 5-й — на 74,4 %; в Гр2: на 2-й неделе — на 33 %, 3-й — на 56,85 %, 4-й — на 75,5 % и 5-й на 84,5 %. На основании полученных результатов можно заключить, что на фоне комбинированного приема Ф+М (Гр2) положительная динамика в состоянии больных достигалась значительно быстрее, о чем свидетельствует снижение уровня депрессии на 3-й неделе более, чем в 2 раза по сравнению с исходными данными, а также выход из этого состояния всех больных на 4-й неделе. В то же время монотерапия Ф (Гр1) приводила к снижению выраженности депрессии в 2 раза только к 4-й неделе, а полного выздоровления (снижения уровня депрессии по HAMD-17 ниже 7 баллов) достигли лишь семь пациентов из восьми.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о гораздо более благоприятном влиянии комбинации Флуоксетина и Мелаксена на редукцию депрессивной симптоматики по сравнению с монотерапией одним Флуоксетином. Это дает основание рекомендовать сочетанное применение Флуоксетина и Мелаксена для фармакотерапии соматических депрессий на фоне хронической патологии ЖКТ.

Сравнение эффективности двух фармакологических подходов к снижению пересыщения мочи при экспериментальном оксалатном нефролитиазе

А. В. Кудинов

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Цель. Оценить эффективность снижения пересыщения мочи ионами кальция и оксалат-ионами в процессе коррекции экспериментального нефролитиаза.

Методы. Первая (контрольная) группа самцов крыс массой 250 г для индуцирования нефролитиаза в течение 6 недель полу-

чала в виде питья 1 % раствор этиленгликоля (ЭГ). Крысам второй и третьей групп, начиная с 21-го дня, на фоне продолжающегося потребления ЭГ на протяжении 3 недель ежедневно вводили внутрь растворы натрия цитрата (200 мг/кг) и натрия сульфата (150 мг/кг) соответственно. В моче, собранной за сутки, определяли концентрацию ионов кальция (Ca^{2+}), оксалат-ионов, креатинина, величину pH. Измеряли активность в моче маркерных ферментов повреждения почечного эпителия: лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и N-ацетил-D-глюкозаминидазы (НАГ). На 42-й день эксперимента проводили контроль процесса камнеобразования путем изучения срезов почек крыс, окрашенных по Коссу, на предмет наличия кальциевых депозитов.

Результаты. У крысы контрольной группы развился выраженный оксалатный нефролитиаз, сопровождавшийся пересыщением мочи оксалат-ионами; ростом активности в моче маркерных ферментов: ЛДГ — в 2,9 раза; НАГ — в 2,7 раза и отложением большого количества кальциевых депозитов в области почечного сосочка ($27,4 \pm 3,22$ в поле зрения), средний размер которых составил $12,0 \pm 0,62$ мкм. При этом концентрация ионов Ca^{2+} была стабильной, а pH на уровне 5,8 – 6,4. Применение натрия цитрата привело к снижению содержания в моче Ca^{2+} в 2,3 раза, без влияния на содержание оксалат-ионов. Использование натрия сульфата, напротив, сопровождалось снижением оксалат-ионов, тогда как содержание в моче ионов Ca^{2+} значительно не изменялось. Оба препарата повышали уровень pH мочи. При использовании натрия цитрата это увеличение составило 0,7 единицы, натрия сульфата 0,6 ед. Применение обоих веществ позволило снизить уровень маркерных ферментов до значений интактных животных, при этом натрия цитрат к 42 дню снижал активность ЛДГ в 2,8 раза, натрия сульфит в 3,1 раза; НАГ в 3,9 и 4,1 раза соответственно. При этом оба препарата обусловили снижение количества и размеров кальциевых депозитов. Так, натрия цитрата снижал количество кальциевых депозитов в 3,4 раза с уменьшением их размеров в 1,9 раза, натрия сульфит — в 3 и 2,1 раза соответственно.

Выводы. Применение натрия цитрата и натрия сульфата, через снижение концентрации ионов кальция в первом случае и уменьшение пересыщения мочи оксалат ионами во втором в равной мере облегчало течение оксалатного нефролитиаза.

Изучение нейрохимических эффектов гимантана и циклопролилглицина на ферментативное звено синтеза моноаминов

В. С. Кудрин, И. П. Овчинникова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить влияние гимантана и циклопролилглицина на ферментативное звено синтеза моноаминов (активность тирозин- и триптофангидроксилазы) в различных структурах мозга крыс Вистар с использованием ингибитора декарбоксилазы ароматических аминокислот 3-оксибензилгидразина (3-ОБГ).

Методы. 50 крыс-самцов линии Вистар были разделены на 5 групп, при этом исследуемые вещества вводились по следующей схеме: В первый день: группа 1 — физ. р-р за 40 мин до введения 3-ОБГ + 3-ОБГ (100 мг/кг) внутривентриально за 30 мин до декапитации; группа 2 — физ. р-р за 24 ч до введения 3-ОБГ (100 мг/кг); группа 3 — ЦПГ (4 мг/кг) внутривентриально (в/б) за 40 мин до введения 3-ОБГ (100 мг/кг) + 3-ОБГ (100 мг/кг) в/б за 30 мин до декапитации животных; группа 4 — ЦПГ (4 мг/кг) в/б за 24 ч до введения 3-ОБГ (100 мг/кг); группа 5 — гимантан (20 мг/кг) в/б за 40 мин до введения 3-ОБГ + 3-ОБГ (100 мг/кг) в/б за 30 мин до декапитации животных. Во второй день группам 2 и 4 вводился 3-ОБГ за 30 мин до декапитации животных. Содержание дофамина (ДА), серотонина (5-ОТ), их предшественников -диоксифенилаланина (ДОФА), 5-окситриптофана (5-ОТФ) соответственно, и метаболитов — 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), 3-метокситирамина (3-МТ), гомованилиновой кислоты (ГВК) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) во фронтальной коре, гипоталамусе, прилежащем ядре (ПЯ), стриатуме и гиппокампе мозга крыс изучали методом ВЭЖХ с ЭД.

Результаты. Гимантан через 70 мин после введения вызывал достоверное снижение уровня норадреналина в ПЯ и стриатуме. В последней структуре отмечалось возрастание уровня ГВК до 130 %. Наблюдалось незначительное увеличение комплексного

показателя 5-ОИУК/5-ОТ, характеризующего скорость превращения 5-ОТ в 5-ОИУК. Достоверных изменений ферментативного звена синтеза ДА и 5-ОТ обнаружено не было. ЦПГ через 70 мин после введения вызывал увеличение показателя ДОФУК/ДА на 30 % в ПЯ, а также уровня 5-ОИУК в стриатуме. Через 24 ч после введения ЦПГ снижал как содержание катехол-, так и индоламинов. Незначительное, но достоверное снижение уровня предшественника серотонина 5-ОТФ наблюдалось в гипоталамусе, ПЯ и стриатуме.

Выводы. Гимантан (20 мг/кг), не влияет на активность ни тирозингидроксилазы, ни триптофангидроксилазы в изученных структурах мозга крыс-самцов Вистар. 2. ЦПГ (4 мг/кг) снижает активность триптофангидроксилазы в гипоталамусе, ПЯ и стриатуме животных.

Рациональный дизайн антитромботических препаратов с использованием концепции привилегированных структур и методов молекулярного моделирования

К. В. Кудрявцев

Московский государственный университет

им. М. В. Ломоносова, химический факультет, Москва

Цель. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смертности в развитых и развивающихся странах. Клинические проявления закупорки кровеносных сосудов заключаются во внезапной остановке сердца, остром коронарном синдроме, инсульте и периферийной эмболизации при артериальном тромбозе, и в остром тромбозе глубоких вен, легочной эмболии и парадоксальной артериальной эмболизации в случае венозных тромбозов. Цель данной работы состоит в разработке рациональных эффективных подходов к созданию новых лекарственных препаратов, действующих на плазменную и сосудисто-тромбоцитарную системы гемостаза.

Методы. Антитромботическая терапия проводится при помощи лекарственных средств, которые могут быть разделены на три группы по своей терапевтической направленности: 1) антикоагулянтные препараты, ингибирующие процесс свертываемости крови путем влияния на концентрацию эндогенного тромбина либо на его ферментативную активность; 2) ингибиторы активации и агрегации тромбоцитов в процессах гемостаза и образования тромба; 3) фибринолитические агенты.

Результаты. Для нескольких групп новых низкомолекулярных органических соединений (15 – 40 структурных аналогов в каждой группе) обнаружена системная ингибирующая активность по отношению к тромбину в буферном растворе и плазме. Результаты компьютерного моделирования предсказывают низкоэнергетические состояния системы тромбин — ингибитор с расположением галогенфенильных фрагментов ингибиторов в S1-кармане фермента. Идентифицирован новый класс пирролидинилвинилсульфонов, подавляющих активацию тромбоцитов в присутствии тромбина. Использование ингибиторов активации тромбоцитов приводит к снижению их адгезии друг к другу и поверхностям сосудов, что может быть использовано для коррекции тромбоцитарного гемостаза. Предполагаемыми мишенями являются фактор XIIIa, трансглутаминаза коагуляционного каскада, и тромбоцитарный P2Y₁₂ пуриноцептор.

Выводы. В результате проведенных мультидисциплинарных исследований разработаны эффективные синтетические методы получения новых функционализированных гетероциклических соединений; исследовано влияние полученных соединений на тромбин, ключевую протеазу коагуляционного каскада, и тромбоциты, важнейший компонент тромбоцитарного звена гемостаза; выявлены низкомолекулярные органические соединения, ингибирующие прокоагулянтные функции указанных биологических мишеней; разработан предсказательный математический аппарат, позволяющий прогнозировать биологическую активность синтезируемых соединений.

Фармаконадзор в Республике Казахстан

Р. С. Кузденбаева, С. Е. Имамбаев, Ш. А. Байдуллаева

РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»
Министерства здравоохранения РК, Алматы

Цель. Разработать и внедрить научно-обоснованную, гармонизированную с международными требованиями, нормативно-методическую базу фармаконадзора и мониторинга побочного действия лекарственных средств в Республике Казахстан.

Методы. В работе были использованы методы фармакоэпидемиологического и медико-социального исследования — описательный метод исследования, включающий сравнение, группировку, экспертную оценку, системный подход, графоаналитику и математические вычисления. Исследование было разбито на этапы и включало: 1) сбор информации и формирование базы данных; 2) обработка, анализ и визуализация данных; 3) выработка рекомендаций для управленческих решений, внедрение в практику.

Результаты. При Фармакологическом центре РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств» создана и ведется электронная база данных по побочным действиям лекарственных средств, выявляемых на территории РК. В электронную базу побочных действий лекарственных средств при Фармакологическом центре и в программу Единой Национальной системы здравоохранения внедрен классификатор побочных действий лекарств согласно рекомендациям ВОЗ. Фармакоэпидемиологический анализ побочных действий ЛС за период с 2005 по 2010 г. выявил высокую частоту сообщений на антибактериальные препараты (63 %), препараты для лечения заболеваний нервной системы (24,3 %), препараты, влияющие на кроветворение и кровь (3,7 %). Мало сообщений о низкой эффективности ЛС или ее отсутствии (всего 10 карт-сообщений). Сообщений о побочном действии ЛС при применении у детей составляет лишь 15,3 %. В 2008 г. Казахстан был признан полноправной страной — участницей международной программы ВОЗ по мониторингу побочных действий лекарственных средств (Швеция, Упсала). Это дает возможность стране получать из банка данных ВОЗ, в котором насчитывается в настоящее время более 7 млн сообщений, информацию обо всех случаях побочных действий лекарственных средств.

Выводы. Таким образом, в настоящее время в Республике Казахстан разработана и внедрена гармонизированная с международными стандартами законодательная база по фармаконадзору и мониторингу побочных действий лекарственных средств.

Эффективное использование Ремаксола в терапии дерматозов

З. А. Кузина, С. В. Якубенко,

Л. А. Анисимова, Е. С. Иванцова

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель. Оценить эффективность ремаксола в лечении дерматозов.

Методы. Наблюдали 53 больных с различными дерматозами, сопровождающимися синдромом эндогенной интоксикации — СЭИ (герпетиформный дерматит Дюринга — 2, псориаз — 33, нейродермит — 11, крапивница — 4, токсикодермия — 3), в возрасте от 17 до 65 лет. Помимо стандартной терапии согласно диагнозу (антигистаминные, гипосенсибилизирующие препараты и др., наружная терапия), больным назначался ремаксол 400,0–500,0 мл в/в капельно № 10-20. Активные компоненты препарата — янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин, а также электролиты — натрия, магния, калия хлориды и сольстабилизирующий агент N-метилглюкамин. Метаболическую композицию «Ремаксол», обладающую антиоксидантным/антигипоксантным действием следует рассматривать как перспективный метаболический корректор с детоксицирующим действием и гепатопротективной активностью. Результаты исследования учитывались по следующим критериям: ИТБ (индекс тяжести болезни), САН (самочувствие, активность, настроение), ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации), церулоплазмин (медьсодержащий белок плазмы крови, играющий роль в метаболизме меди и железа

и механизмах антиоксидантных реакций), внутриклеточные ферменты из группы аминотрансфераз (АЛТ, АСТ).

Результаты. До лечения у 35 % пациентов ИТБ составлял 8 баллов, что соответствует тяжелому течению дерматозов. В этой же группе отмечалось максимальное снижение показателя САН до 4 баллов (при норме 14 баллов), ЛИИ составил $5,7 \pm 1,5$ у.е., что соответствует тяжелой степени изменения показателя. У остальных больных со среднетяжелым течением дерматозов ИТБ составил 6 баллов, САН — 8 баллов, ЛИИ — $3,7 \pm 0,57$ у.е., что соответствует средней степени изменения показателя. Коэффициент перерасчета церулоплазмينا в группах составил $77 \pm 2,2$ мг/дл, АЛТ, АСТ — $42 \pm 1,7$ ед./л. После проведенного лечения отмечалось улучшение общего состояния больных: снижение или исчезновение зуда, регресс клиники, улучшение качества сна и длительная ремиссия (у 65 % в первой группе и у 82 % во второй). В обеих группах ИТБ снизился на 4 балла, тест САН повысился на 3 балла, ЛИИ составил $2,7 \pm 0,55$ у.е., церулоплазмин — $63 \pm 1,4$ мг/дл, АЛТ, АСТ — $32 \pm 0,64$ ед./л, т.е. достоверно ($p < 0,01$) снизились.

Выводы. Включение в комплексную терапию дерматозов, сопровождающихся СЭИ, современного детоксиканта ремаксола клинически оправданно, о чем свидетельствует снижение показателей (ИТБ, САН, ЛИИ, церулоплазмينا, АЛТ, АСТ), выраженная клинически положительная динамика и длительная ремиссия.

Изучение эффекта Про-Туг-содержащих тетрапептидов на модели геморрагического инсульта

А. Л. Кузнецова, Т. Л. Гарибова

ФГБУ «НИИ Фармакологии имени В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить нейропротективные свойства Про-Туг-содержащих тетрапептидов на модели геморрагического инсульта (ГИ).

Методы. В исследовании были использованы Про-Туг-содержащие тетрапептиды, синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН под руководством академика Н. Ф. Мясоедова. Были изучены следующие тетрапептиды: Met-Pro-Tyr-Phe (П1); Tyr-Pro-Tyr-Phe (П2); Met-Pro-Tyr-Trp-OMe (П4); Met-Pro-Tyr-Phe-OMe (П5); Met-Pro-Tyr-Arg (П6); Met-D-Pro-Tyr-Phe (П7); Val-Pro-Tyr-Phe (П8); Trp-Pro-Tyr-Phe (П9). Для исследования нейропротективного действия использовали модель ГИ, вызванного интрацеребральной посттравматической гематомой (ИПГ) в области внутренней капсулы. Моделирование гематомы проводилось согласно методике Макаренко и соавторов (1999). Динамику развития ГИ исследовали в 1-е, 7-е и 14-е сутки после операции с регистрацией неврологического дефицита по шкале Stroke-index McGrow, гибели животных, ориентировочно-исследовательского поведения в открытом поле, обучения условной реакции пассивного избегания (УРПИ). В качестве препарата сравнения был использован мемантин (2 мг/кг).

Результаты. В первой серии экспериментов тетрапептиды П2, П4, П6, П8 и П9 вводили крысам в дозе 1 мг/кг в/б через 3 часа после операции однократно. В группе ложнооперированных крыс тяжелых неврологических нарушений и гибели не наблюдалось. Изучение неврологического статуса показало, что у 45–60 % крыс с ИПГ отмечались неврологические нарушения различной степени тяжести, а показатели выживаемости к 14-м суткам не превышали 45 % ($p < 0,05$). Пептиды П4 и П9 снижали уровень неврологических нарушений и предупреждали гибель животных. Соединения П2, П6 и П8 были не эффективны. С целью детального изучения нейропротективных свойств, соединения П4 и П9 вводили животным с ГИ субхронически (3 дня). В результате было показано, что соединения П4 и П9 снижали уровень тяжелых неврологических расстройств и гибель, восстанавливали ориентировочно-исследовательское поведение и двигательную активность крыс с ИПГ. Соединение П4 увеличивало количество животных, не зашедших в темную камеру в 1-е и 7-е сутки, а соединение П9 было эффективно в только в первые сутки эксперимента.

Выводы. Установлено, что соединения П4 и П9 способны ослаблять нарушения неврологического статуса, уменьшать гибель и оптимизировать поведение животных на модели геморра-

гического инсульта. Соединение под шифром П4 улучшает воспроизведение УРПИ у крыс с ИПГ.

Изучение психотропной активности новых производных хиназолина

Е. В. Кузнецова, Е. В. Выприцкая

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Экспериментальное обоснование возможности применения новых производных хиназолина для коррекции психических расстройств, выявление соединения с наиболее сбалансированным спектром психотропной активности.

Методы. Экспериментально было изучено 22 новых производных хиназолина под лабораторным шифром пир-08-93; -94; -97; пир-09-98; -99; -100; -101; -102; -103; -104; -105; -106; -107; -108; -109; -114; -115; -116; -117; -118; -119; -120, представляющих единый гомологичный ряд. Эксперименты выполнены на 500 белых крысах-самцах линии Wistar массой 250 г. Вещества вводили внутривенно за 60 мин до эксперимента в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг. Использовались модели первичного фармакологического скрининга — «открытое поле», приподнятый «плюс»-лабиринт, тест «принудительного плавания», выработка условной реакции пассивного избегания, определение порога болевой чувствительности. Статистическую обработку проводили по программам Microsoft Excel и Biostatistics 6.0 с использованием методов однофакторного дисперсионного анализа и критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты. В тесте «открытое поле» соединения пир-09-116, -117, -120 в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг статистически достоверно оказывали общее психостимулирующее действие, увеличивая двигательную активность. Соединения пир-09-99 в дозе 10 мг/кг, пир-09-103 и -114 в дозах 10 и 50 мг/кг, пир-09-104, -105, -107 в дозе 50 мг/кг достоверно снижали спонтанную двигательную активность. Соединения пир-09-105 в дозах 10 и 50 мг/кг достоверно снижали исследовательскую активность, пир-09-107 в дозе 50 мг/кг снижало исследовательскую активность и эмоциональность. В тесте приподнятый «плюс»-лабиринт соединения пир-09-116, в дозе 10 мг/кг, пир-09-117 и пир-09-120 в дозах 10 и 50 мг/кг проявляли анксиолитический эффект. В тесте «принудительного плавания» соединения пир-09-98, -103 в дозе 10 мг/кг проявили антидепрессивную активность.

Выводы. По полученным результатам представляется перспектива продолжить дальнейшее углубленное изучение механизма действия соединений этого ряда на моноаминергические системы мозга животных с целью создания на их основе новых психотропных препаратов.

Влияние холинотропных средств на спектр мощности электроэнцефалограммы у овариоэктомированных самок кроликов

Н. Н. Кузнецова, Н. А. Лосев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Цель. Изучить характер изменения биоэлектрической активности структур головного мозга у интактных и овариоэктомированных самок-кроликов под влиянием холинотропных препаратов.

Методы. Кроликам стереотаксически имплантировали биполярные никромовые электроды в хвостатое ядро, гипоталамус, гиппокамп, ретикулярную формацию среднего мозга и корковые монополярные хлорсеребряные электроды в зрительную область коры с обеих сторон. После имплантации электродов животных брали в опыт через 3 недели, а после двусторонней овариоэктомии — через 30 сут. Для регистрации ЭЭГ использовали электроэнцефалограф-анализатор «Энцефалан-131-03» фирмы «Медиком МТД». В эксперименте применяли холинотропные препараты: м-холиноблокатор метамизил в дозе 1 мг/кг в/б, н-холиноблокатор ганглерон — 5 мг/кг в/б, ингибитор ацетилхолинэстеразы галантамин — 0,5 мг/кг п.к. При комбинированном их применении галантамин вводили через 20 мин после холиноблокаторов.

Результаты. Установлено, что у интактных животных метамизил усиливает спектр мощности ЭЭГ на 20 %, ганглерон снижает на 8 %, галантамин существенно не изменяет спектр мощности ЭЭГ. Комбинированное применение метамизила с галантамином приводит к еще большему увеличению спектра мощности до 58 %. Сочетанное применение ганглерона с галантамином снижает спектр мощности ЭЭГ еще на 15 %. У овариоэктомированных самок спектр мощности ЭЭГ уменьшается в 2 раза по сравнению с таковым у интактных животных. При введении эстрадиола в дозе 5 мкг/кг в/б через 3 ч спектр мощности ЭЭГ восстанавливается до уровня интактных животных. Применение у овариоэктомированных самок метамизила приводит к увеличению спектра мощности ЭЭГ на 171 %, тогда как метамизил в сочетании с галантамином уменьшает эффект метамизила на 63 %, ганглерон практически не влияет на величину спектра мощности ЭЭГ, а его комбинированное применение с галантамином увеличивает спектр мощности ЭЭГ на 9 %.

Выводы. Таким образом, блокада м-холинорецепторов метамизилом с одновременной стимуляцией н-холинорецепторов галантамином значительно увеличивает спектр мощности ЭЭГ, тогда как блокада н-холинорецепторов ганглероном с одновременной стимуляцией м-холинорецепторов галантамином, наоборот, снижает спектр мощности ЭЭГ у интактных самок. При применении м- и н-холиноблокаторов в сочетании с галантамином у овариоэктомированных животных проявление м- и н-холиномиметических эффектов меняется в противоположном направлении в сравнении с таковыми интактных животных.

Изучение иммуномодулирующей и противовоспалительной активности соединения СНК-411 (производного 5-оксипириимидина)

О. С. Кузнецова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Производные из группы 5-оксипириимидина являются перспективными для поиска новых иммуномодуляторов с разнообразным спектром иммуотропного и противовоспалительного действия. Целью настоящего исследования явилась оценка влияния нового производного 5-оксипириимидина — соединения СНК-411 на показатели гуморального и клеточного иммунного ответа и его противовоспалительной активности.

СНК-411 вводили внутривенно (в/б) в дозах 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг и 25 мг/кг, кратность введения выбирали в соответствии с методическими рекомендациями применительно к каждой использованной модели. При исследовании влияния СНК-411 на гуморальный иммунный ответ (РПГА) в опытах на мышцах линии СВА антигенную стимуляцию осуществляли введением эритроцитов барана (ЭБ) однократно в/б в субоптимальной дозе $5 \cdot 10^7$ клеток. СНК-411 вводили мышам в/б однократно в течение трех дней. Влияние СНК-411 на клеточный иммунный ответ оценивали по реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в опытах на мышцах гибридах F1 (СВА × С57В1/6). При исследовании влияния СНК-411 на реакцию острого экссудативного воспаления на конканавалин А (Кон А) препарат вводили мышам линии СВА однократно в/б. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак, который также вводили однократно в/б в дозе 10 мг/кг.

Соединение СНК-411 оказывало значимый стимулирующий эффект на гуморальный иммунный ответ только при введении в дозе 25 мг/кг. Влияние СНК-411 на клеточный иммунный ответ было значимым при введении его в дозах 20 и 25 мг/кг. Производное 5-оксипириимидина СНК-411 оказывало выраженное противовоспалительное действие в реакции воспаления на Кон А при введении его во всех использованных дозах. Выявленный эффект был сопоставим с действием диклофенака.

Совокупность полученных данных позволяет указать на наличие у соединения СНК-411 иммуномодулирующей и противовоспалительной активности и определяет перспективу его дальнейших исследований.

Спектр гонадотропных свойств некоторых производных бензомидазола

Е. А. Кузубова, М. В. Букатин, Л. И. Бугаева

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Исследование гонадотропных свойств препаратов бендазол (дибазол), бемитил, эноксифол и диабенол в опытах на крысах самцах.

Методы. Гонадотропные свойства указанных препаратов оценивали по результатам их курсового 2-месячного интрагастриального введения самцам в дозах терапевтической и токсической. По окончании введения препаратов, у самцов исследовали спермиограмму (по общему количеству сперматозоидов, времени их подвижности и количеству патологических форм), состояние семяродного эпителия (по индексу сперматогенеза, числу канальцев со слущенным эпителием и 12-й стадией мейоза) и оплодотворяющую функцию (по индексу беременности и эмбриональной гибели плодов у забеременевших интактных самок). Статистическую обработку проводили с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты. Выявлено, что под действием препаратов в спермиограмме у самцов дозозависимо повышается общее количество сперматозоидов и время их подвижности. По степени выраженности данных эффектов препараты можно расположить следующим образом: эноксифол > диабенол > бемитил > бендазол. При этом число патологических форм сперматозоидов в спермиограмме самцов снижалось под действием бендазола > эноксифола > диабенола, и, наоборот, — повышалось под действием бемитила. В состоянии семяродного эпителия гонад самцов отмечено, что индекс сперматогенеза существенно не изменялся под действием бендазола, диабенола и эноксифола, но дозозависимо снижался под действием бемитила. При этом в гонадах отмечалось повышение числа канальцев со слущенным эпителием и тенденция повышения канальцев с мейотической активностью. В исследованиях по оплодотворяющей способности у самцов, спаренных с интактными самками, установлено отсутствие патологического влияния препаратов на количество и качество зачатия.

Выводы. Производные бензомидазола: бендазол, бемитил, эноксифол и диабенол при 2-месячном введении не повреждают функцию семяродного эпителия и оплодотворяющую способность самцов, активируют сперматогенез, без существенного влияния на мейотическую активность в канальцах.

Фармакологический анализ роли нейрогуморальных систем в формировании почечных эффектов β-адреноблокаторов

О. Б. Кузьмин, Н. В. Бучнева

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, Оренбург

Цель. Выяснить характер взаимодействия пропранолола с ингибиторами синтеза простагландинов (ПГ), кининов и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем в почке крысы для оценки их роли в формировании почечных эффектов β-адреноблокаторов.

Методы. Работа выполнена на 60 наркотизированных крысах. Оценивали влияние пропранолола на диурез, выделение с мочой электролитов, клиренс инулина, отражающий скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и другие показатели ионорегулирующей функции почек. Пропранолол вводился крысам подкожно однократно в дозе 0,5 мг/кг. Диклофенак-натрий (2,5 мг/кг) и контрикал (6000 АТРЕ/кг) вводились крысам п/к за 20 мин до инъекции β-адреноблокатора. Ингибитор АПФ эналаприл, антагонист АТ₁-рецепторов лозартан и прямой ингибитор ренина алискирен назначались животным внутрь в дозах 0,5, 0,5 и 4 мг/кг соответственно в течение 7 дней до постановки эксперимента.

Результаты. Инъекция пропранолола не влияла на величину СКФ, но спустя 1,5 ч вызывала у крыс диуретическую реакцию с достоверным приростом диуреза, натрийуреза и калийуреза соответственно в 1,63, 1,62 и 1,71 раза. Величина экскретируемой фракции натрия, отражающая эффективность его реабсорбции в почках, возросла с $0,38 \pm 0,05$ до $0,61 \pm 0,09$ % ($p_t < 0,01$). Введение диклофенака натрия или контрикала в дозах, подавляющих

синтез почечных простагландинов и кининов, не оказывало влияния на реакцию почек крыс в ответ на пропранолол. Предварительное угнетение активности почечной РАС эналаприлом резко усиливало диуретический, натрийуретический и калийуретический эффекты β-адреноблокатора благодаря более значительному угнетению реабсорбции натрия в нефроне. При совместном назначении эналаприла и пропранолола диурез, экскреция натрия и калия на фоне отсутствия сдвигов в СКФ увеличились к концу наблюдения соответственно в 2,33, 2,32 и 1,82 раза. Похожие результаты были получены и при изучении взаимодействия пропранолола в почке крыс с лозартаном и алискиреном.

Выводы. Сделан вывод, что ПГ и кинины не участвуют в формировании почечных эффектов пропранолола. Почечная тканевая РАС выполняет в почке функцию модулятора, который при действии этого препарата препятствует избыточной потере воды и электролитов с мочой.

Влияние эндолимфатических проводников на эффективность антибактериальной терапии интраабдоминального гнойно-воспалительного процесса у экспериментальных животных

Г. В. Кукушкин¹, Д. Е. Юров¹, И. Г. Козлов¹, С. И. Павлова¹, Л. П. Свиридкина², С. Г. Топорова³

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³Филиал «НКЦ геронтологии» ГБОУ ВПО РНИМУ Минздрава России, Москва;

³ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Цель. Изучить влияние антибиотика цефотаксима (ЦФ) на фоне предварительного введения лекарственных препаратов — эндолимфатических проводников гиалуронидазы (ГЛРД) и гиалуронидазы + азоксимер (ГЛРД + Аз) на выживаемость мышей с моделированным гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости.

Методы. Исследования выполнены на мышах линии СВА-Лус, у которых с помощью внутрибрюшинного введения суспензии 109 мг/мл (LD₁₀₀) *S. aureus* моделировали развитие гнойно-воспалительного процесса органов брюшной полости. Эффективность терапии оценивали по продолжительности жизни и количеству выживших животных в течение 7 дней. В качестве эндолимфатических проводников использовались, ГЛРД (лидаза, НПО ФГУП «Микроген» [НПО «Вирион», г. Томск], Россия), ГЛРД + Аз (лонгидаза, НПО ООО «Петровакс Фарм», Россия). В ходе исследования были сформированы три экспериментальные группы: в 1-й животные получали однократные инъекции антибиотика ЦФ внутримышечно, во 2-й ЦФ вводился в верхнюю треть бедра подкожно в место предварительного подкожного введения ГЛРД, в 3-й — на фоне предварительного введения ГЛРД + Аз, 4-я группа была контрольной и не получала лекарственной терапии. Животных наблюдали и затем выводили из эксперимента.

Результаты. В контрольной группе к 7-му дню наблюдения все мыши погибли. Напротив, во всех экспериментальных группах часть животных выжила. Статистическая обработка результатов показала, что процентное распределение выживших мышей, получавших лечение ЦФ, составило 39 % (95 % ДИ 1,119 – 2,214; $p = 0,0007$). При использовании антибиотика на фоне препаратов-проводников ГЛРД и ГЛРД + Аз выживаемость животных достоверно увеличивается. Так в течение 7 дней наблюдения выживало 75 % и 72 % мышей, получавших ГЛРД+ЦФ (95 % ДИ 0,12 – 0,64; $p = 0,0029$) и ГЛРД + Аз + ЦФ (95 % ДИ 0,17 – 0,9; $p = 0,0266$) соответственно.

Выводы. Полученные результаты показывают, что использование в качестве эндолимфатических проводников ГЛРД и ГЛРД + Аз, позволяет повысить эффективность антибактериальной терапии в условиях моделированного гнойно-воспалительного процесса органов брюшной полости, а именно, увеличить продолжительность жизни и количество выживших экспериментальных животных. Дальнейшее изучение влияния эндолимфатических проводников на фармакокинетику антибиотиков позволит оптими-

зирать способ введения последних у больных с интраабдоминальными гнойно-воспалительными инфекциями.

Антиоксидантные свойства спиртового извлечения из плодов *Aronia melanocarpa* на модели черепно-мозговой травмы

К. Н. Кулагин, В. Е. Пересецкая,
О. В. Новиков, А. Н. Сепп

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск

Цель. Изучить антиоксидантную активность спиртового извлечения из плодов аронии черноплодной.

Методы. Спиртовое извлечение из плодов аронии черноплодной готовили общеизвестным способом с последующим количественным определением флавоноидов в пересчете на рутин спектрофотометрическим методом. Эксперименты выполнены на лабораторных крысах массой 150–220 г. Все животные были разделены на контрольную и опытную группы. Контрольную группу составляли интактные крысы. Опытным животным моделировали черепно-мозговую травму (ЧМТ) путем нанесения 20 уколов градуированной инъекционной иглой через трепанационное отверстие с последующим сшиванием мягких тканей. Спиртовое извлечение вводили перорально в дозе 10 мл/кг за 30 мин до моделирования ЧМТ, далее 1 раз в день и за 30 мин до декапитуации на 4-е сутки. Оценку антиоксидантной активности спиртового извлечения проводили методом хемилюминесценции на люминесцентном флуориметре фирмы «Диалог» 3606 с помощью стандартной программы с регистрацией реакций свободнорадикального окисления (СРО) в сыворотке крови и гомогенате ткани головного мозга.

Результаты. Установлено, что спиртовое извлечение из плодов аронии черноплодной оказывает умеренно выраженное антиоксидантное действие на мозговую ткань. Так, под действием препарата, отмечалось достоверное снижение следующих показателей хемилюминесцентного свечения, по сравнению с травмированными животными, характеризующих рост антиокислительной активности мозговой ткани: показателя величины пика свечения (Φ_{\max}) — отражает содержание субстрата (липидных соединений), готовых вступить в свободнорадикальные реакции; tg (тангенс) угла подъема быстрой вспышки — отражает скорость вступления субстрата в цепные реакции и величина светосуммы свечения — отражающая баланс между окислительно/антиоксидантной активностью сыворотки крови. Все вышеперечисленные показатели были достоверно повышены в группе травмированных животных. В сыворотке крови антиоксидантная активность извлечения проявилась в меньшей степени.

Выводы. Таким образом, в плодах аронии черноплодной содержатся биофлавоноиды с антиоксидантным действием. Антиоксидантное действие последних наиболее выражено в отношении мозговой ткани.

Фармакологическое исследование лиофилизированного сока корней хрена обыкновенного

А. В. Кулаков, Т. А. Юшкова

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь

Цель. Изучить спектр фармакологической активности лиофилизированной формы сока корней хрена обыкновенного в сравнении с эталонными препаратами.

Методы. Объектом изучения явился лиофильно высушенный сок корней хрена обыкновенного. Исследования проводили на 512 белых мышах и 198 белых беспородных крысах. Фитопрепарат вводили внутривенно в дозах 0,1LD₅₀, 0,02LD₅₀ и 0,01LD₅₀. Анальгетическую активность изучали по методу укусных корч. Антигипоксическую активность изучали на гиперкапнической модели. Диуретическую активность изучали по методике Е. Б. Берхина. Сравнение иммуностимулирующей активности сока хрена и препаратов-эталонных проводили на основании расчета ED₅₀ по показателям количества антителообразующих клеток и титра антител. Препаратами сравнения служили: мочегонный фитопрепарат —

эрвы шерстистой травы настоем, препарат, обладающий анальгетическим эффектом — диклофенак натрия, препарат, обладающий антигипоксическим действием — пирацетам, эталонные иммуностимуляторы — настойка корней хрена, экстракт родиолы розовой и сок эхинацеи пурпурной в аналогичных дозах.

Результаты. В тесте «укусные корчи» сок хрена обыкновенного повысил порог болевой чувствительности в 2 раза, препарат сравнения диклофенак натрия уменьшил количество корчей также в 2 раза в сравнении с контролем. Достоверных отличий анальгетического эффекта сока сухого и препарата эталона не выявлено. Антигипоксический эффект проявился в достоверном увеличении продолжительности жизни белых мышей, получавших сок сухой и препарат сравнения пирацетам, в 1,4 и в 1,5 раз по сравнению с контролем соответственно. Показатели фитопрепарата хрена обыкновенного корней сока сухого и препарата сравнения достоверно не отличаются. Суточный диурез белых крыс достоверно увеличился в группе, получавшей сок сухой в 1,5 раза и достоверно не отличался от диуреза в группе фитопрепарата эталона эрвы шерстистой травы. Иммуностимуляторы согласно величине ED₅₀ располагаются в следующем порядке: сухой сок корней хрена > экстракт родиолы розовой = настойка корней хрена > сок эхинацеи пурпурной.

Выводы. Лиофильная форма фитопрепарата не уступает по анальгетической, антигипоксической, диуретической активности соответствующим препаратам эталонам и превосходит иммуностимуляторы растительного происхождения по влиянию на первичный гуморальный ответ. На основании ранее нами полученных данных о широком спектре фармакологических эффектов сока хрена, фитопрепарат представляет интерес для создания лекарственного средства.

Влияние афобазола на кластогенные эффекты этопозида

А. В. Кулакова, А. К. Жанатаев,

А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Перспективным направлением фармакологии является разработка фармакологических средств защиты генома. В частности, актуальна разработка антимуtagenнов, позволяющих снижать эффекты незаменимых лекарственных средств с мутагенной активностью, без влияния на их фармакологическую активность. Афобазол — селективный анксиолитик, обладающий выраженными антимуtagenными свойствами в соматических и эмбриональных клетках млекопитающих. Установлена способность афобазола снижать и/или подавлять генотоксические эффекты мутагена прооксидантного типа действия диоксида, алкилирующих мутагенов циклофосфамида и метилметансульфоната, индуктора ДНК-аддуктов диметилбензо[а]антрацена. С целью расширения представлений о применимости афобазола в качестве антимуtagenного средства в настоящей работе проведена оценка влияния афобазола на кластогенные эффекты этопозида — лекарственного мутагена, механизм действия которого связан с ингибированием топоизомеразы II.

Исследование проведено методом учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей линии F1 CBA × C57Bl/6. Этопозид вводили внутривенно в дозе 15 мг/кг за 6 часов до забоя животных. Афобазол в дозах 1, 10 и 100 мг/кг вводили перорально: однократно совместно с этопозидом и 5-кратно (одно введение в сутки), последнее введение сочеталось с инъекцией мутагена.

Уровень клеток с цитогенетическими повреждениями после введения этопозида составил 15,6%. При однократном совместном введении афобазола в дозах 1, 10 и 100 мг/кг и этопозида зарегистрировано 19,3, 18,0 и 15,0% aberrантных метафаз, соответственно. Статистическое сравнение полученных данных не выявило значимых различий с эффектом этопозида. При применении афобазола в указанных дозах в режиме 5-кратной предобработки уровень поврежденных клеток составил 17,0, 12,8 и 14,5%, соот-

ответственно, что также статистически значимо не отличалось от цитогенетического эффекта этопозида.

Установлено, что афобазол в диапазоне доз, в которых для него ранее выявлена антимутагенная активность, не оказывает влияния на цитогенетические эффекты этопозида. Совокупный анализ ранее полученных данных с результатами настоящего исследования позволяют утверждать, что основной механизм антимутагенного действия афобазола связан с защитным действием непосредственно на молекулу ДНК. Результаты исследования также определяют актуальность поиска антимутагенов, снижающих эффекты класса мутагенов, повреждающее действие которых опосредовано влиянием на регулирующие топологию ДНК процессы.

Влияние острой гипоксии и ингибитора 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса (ОГДК) на показатели сердечной деятельности у самок и самцов крыс

Е. С. Кулаковская, А. А. Лошинская, А. В. Граф, Л. К. Трофимова, М. В. Маслова, В. И. Буник, Н. А. Соколова

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

Ключевую роль в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний играет снижение активности дегидрогеназ цикла Кребса, среди которых особую роль играет оксоглутаратдегидрогеназный комплекс (ОГДК). Применение фосфонатных аналогов 2-оксоглутарата (в частности, сукцинилфосфоната, СФ) позволяет изучить вклад ОГДК в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. Целью нашего исследования был сравнительный анализ эффектов интраназального введения сукцинилфосфоната, гипоксического стресса и их совместного воздействия на показатели сердечной деятельности самок и самцов крыс.

Животных обоих полов делили на 4 группы: контрольная — интраназально (и/н) вводили физ. раствор (ФР); опытная группа 1 — и/н вводили СФ в дозе 5мкг/кг; опытная группа 2 — подвергали воздействию острой гипоксии; опытная группа 3 — подвергали воздействию острой гипоксии на фоне предварительного введения СФ. ЭКГ регистрировали до введения веществ, через 1, 2 и 24 ч после введения. Вегетативный баланс оценивали с помощью показателей вариабельности сердечного ритма (BCP): длительности RR-интервала, стресс-индексу (SI) и индексу тонуса парасимпатической системы (RMSDD). На вторые сутки сразу после регистрации ЭКГ животных декапитировали и извлекали сердце с целью определения активности ферментного комплекса ОГДК. Активность ферментного комплекса определяли спектрофотометрически по скорости восстановления НАД⁺ при 340 нм.

Сравнение самок и самцов крыс контрольных групп показало, что длительность RR-интервала у самок достоверно ниже, а значения стресс-индекса — выше, чем у самцов на протяжении всего периода исследования. Активность ОГДК у самок была также значимо выше. Введение сукцинилфосфоната не повлияло на исследуемые параметры BCP, но вызвало изменение активности ОГДК: повышение у самцов и снижение у самок. Через сутки после гипоксического воздействия только у самцов наблюдали сдвиг баланса регуляции BCP: длительность RR-интервала была значимо выше по сравнению с контролем. Активность ОГДК через сутки после гипоксического воздействия изменялась аналогично изменениям на фоне и/н введения СФ. Интраназальное введение СФ за час до гипоксии у самцов устраняло отличия от контроля через сутки после воздействия по показателям длительности RR-интервала и активности ОГДК.

В нашей работе было показано, что самки и самцы характеризуются разным уровнем регуляции BCP и активности ОГДК в сердце, что во многом предопределяет реактивность их сердечно-сосудистой системы на стрессорные воздействия.

Бензопентатиепины — новый класс психотропных соединений

А. В. Куликов¹, М. А. Тихонова¹, Е. А. Куликова¹, К. П. Волчо², Т. М. Хоменко², Н. Ф. Салахутдинов², Н. К. Попова¹

¹ФГБУН «Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск;

²ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» СО РАН, Новосибирск

Создание новых психотропных препаратов (анксиолитиков, антидепрессантов, антипсихотиков) и изучение механизмов их действия является приоритетной задачей современной молекулярной психофармакологии. Особое внимание уделяется поиску потенциальных психотропов среди природных соединений и их синтетических аналогов. Бензопентатиепины являются перспективной, но слабо изученной, группой природных соединений и их синтетических аналогов, содержащих пятичленное кольцо атомов серы. Целью доклада является изучение влияния синтезированного в Новосибирском институте органической химии СО РАН 8-трифторметил-1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6 амина (ТХ-2153) на поведение и центральную нервную систему.

Опыты проводили на половозрелых самцах созданной в Институте цитологии и генетики СО РАН линии мышей ASC (Anti-depressant Sensitive Catalepsy) с наследственной предрасположенностью к катаlepsии и депрессивному поведению. Препарат суспензировали в твине-80 и вводили в желудок с помощью зонда в дозах 10, 20 и 40 мг/кг. Выраженность катаlepsии и поведение в открытом поле изучали через 1 ч после введения препарата. При хроническом введении ТХ-2153 (10 мг/кг/день) катаlepsию и поведение в открытом поле исследовали на 12 день, а на 16 день животных забивали и экспрессию генов, кодирующих ключевой фермент синтеза серотонина, триптофангидроксилазу-2 (ТТГ2), ключевой фермент разрушения серотонина, моноамин оксидазу А (МАОА), транспортер, 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{2А} рецепторы серотонина, BDNF и CREB исследовали в структурах мозга с помощью количественной ОТ-ПЦР.

Острое введение 20 или 40 мг/кг, а также хроническое введение 10 мг/кг/день ТХ-2153 существенно подавляло выраженность наследственной катаlepsии у мышей без существенного влияния на двигательную, исследовательскую активности и тревожность в тесте открытого поля. Введение 10 мг/кг/день препарата в течение 16 дней существенно снижало экспрессию генов МАОА и 5-НТ_{1А} рецепторов в среднем мозге и увеличивало экспрессию гена BDNF в гиппокампе.

Таким образом, ТХ-2153 обладает выраженной антикатаlepsической активностью, соизмеримой с агонистами 5-НТ_{1А} рецепторов, но не проявляет негативного побочного действия на двигательную и исследовательскую активности. Показано участие 5-НТ системы и BDNF мозга в механизме действия ТХ-2153.

Антидепрессантная активность 8-трифторметил-1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6 амина

Е. А. Куликова¹, М. А. Тихонова¹, К. П. Волчо², Т. М. Хоменко², В. А. Куликов², Н. Ф. Салахутдинов², Н. К. Попова¹

¹ФГБУН «Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск;

²ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» СО РАН, Новосибирск;

³ФГБУН «Институт автоматики и электрометрии» СО РАН, Новосибирск

Поиск новых антидепрессантов является приоритетной задачей современной психофармакологии. Было установлено, что синтезированный в Новосибирском институте органической химии СО РАН аналог варацина, 8-трифторметил-1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6 амин (ТХ-2153), влияет на центральную нервную систему и поведение мышей. Целью исследования было сравнение эффекта ТХ-2153 и клинически эффективных антидепрессантов, имипрамина и флуоксетина, на поведение мышей в тестах принудитель-

ного плавления, приподнятого крестообразного лабиринта и открытого поля.

Опыты проводили на половозрелых самцах мышей линий AKR и СВА. ТХ-2153 (10 или 20 мг/кг), имипрамин (20 мг/кг) или флуоксетин (20 мг/кг) растворяли в 17 % ДМСО и вводили в желудок с помощью зонда за час до измерения поведения.

ТХ-2153 в обеих дозах достоверно снижал время депрессивного замирания у мышей исследуемых линий в тесте принудительного плавления. При этом, ни одна из исследованных доз ТХ-2153 не влияла существенно на двигательную и исследовательскую активности или тревожность в тестах открытого поля и крестообразного лабиринта. В то же время, ни имипрамин, ни флуоксетин при пероральном введении в дозе 20 мг/кг не снижали существенно время неподвижности в тесте принудительного плавления. Более того, флуоксетин подавлял двигательную активность в тесте открытого поля у мышей СВА.

Таким образом, ТХ-2153 обладает выраженной антидепрессантной активностью, превышающей таковую для клинически эффективных антидепрессантов (имипрамина и флуоксетина). В то же время, в отличие от флуоксетина ТХ-2153 не оказывает негативного побочного эффекта на поведение. Полученные результаты свидетельствуют, что ТХ-2153 является перспективным антидепрессантом нового поколения.

Влияние конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином на мозговое кровообращение крыс в условиях геморрагического и ишемического поражения мозга

И. Н. Курдюмов, Н. М. Грецкая, В. В. Безуглов

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва;

ФГБУН «Институт биоорганической химии

им. Ю. А. Овчинникова и М. М. Шемякина» РАН, Москва

Учитывая важную роль ГАМК в регуляции тонуса мозговых сосудов, а также значение коагулологического потенциала крови в патогенезе цереброваскулярных расстройств, настоящее исследование посвящено фармакологическому изучению вновь синтезированного конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином.

Использована методика регистрации локального кровотока в теменной области коры головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра фирмы Transonic System Inc. (США). Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы ВЮРАК (США), соединенным с персональным компьютером.

Модель геморрагического инсульта у наркотизированных крыс воспроизводили по А. Н. Макаренко и соавторов (2002). Геморрагическое поражение мозга крыс вызывает значительное и продолжительное ухудшение кровоснабжения как в ипсилатеральном, так и в контралатеральном полушариях большого мозга. У крыс, перенесших экспериментальный геморрагический инсульт, конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином при внутривенном введении в дозе 1 мг/кг вызывает медленно развивающееся увеличение локального мозгового кровотока у крыс, которое к 60-й минуте составляет $34 \pm 4,5\%$ и продолжает оставаться повышенным на протяжении всего опыта. В этих условиях соединение оказывает разнонаправленное влияние на уровень артериального давления, что свидетельствует о его непосредственном влиянии на тонус сосудов мозга. В следующей серии опытов конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином исследовали у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию головного мозга. Оказалось, что и в этих условиях соединение вызывает усиление локального мозгового кровотока в коре головного мозга крыс на $27 \pm 3,7\%$, не оказывая при этом существенного влияния на уровень артериального давления. Для выяснения механизма цереброваскулярного эффекта конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином исследовалось его влияние на мозговое кровообращение после глобальной преходящей ишемии и блокады ГАМК_A-рецепторов бикикуллином. Оказалось, что в этих условиях конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином не проявляет цереброваскулярного эффекта, что позволило сделать вывод о ГАМК-эргическом механизме его действия на сосуды мозга.

Выводы. 1. Конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином увеличивает кровоснабжение мозга, нарушенное вследствие его

геморрагического поражения. 2. В условиях ишемического поражения мозга конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином также вызывает увеличение мозгового кровотока, которое блокируется бикикуллином.

Флавоноиды и фенилпропаноиды как источник импортозамещающих лекарственных растительных средств

В. А. Куркин, А. В. Дубищев, О. Л. Кулагин

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Самара

Цель. Оценка перспективы создания импортозамещающих лекарственных средств на основе растительного сырья, содержащего флавоноиды и фенилпропаноиды.

Методы. Изучение химического состава лекарственных растений, а также стандартизацию сырья и фитопрепаратов осуществляли следующими методами: тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия. Антидепрессантную, ноотропную, анксиолитическую и психостимулирующую активность веществ и фитопрепаратов оценивали с использованием тестов «Отчаяние», «Т-образный лабиринт», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Тиопеталовый сон» соответственно. Гепатопротекторная и антиоксидантная активность изучена на модели токсического гепатита у животных.

Результаты. Изучены зависимости спектральных и фармакологических свойств ряда фенилпропаноидов и флавоноидов от их химической структуры. Сформулированы подходы к стандартизации сырья и соответствующих фитопрепаратов. Показано, что наиболее перспективными в плане создания тонизирующих и адаптогенных средств являются растения, содержащие производные коричных спиртов (родиола розовая, сирень обыкновенная, элеутерококк колючий). Наиболее перспективным источником иммуномодуляторов является эхинацея пурпурная. Антидепрессантный эффект отмечен для экстракта элеутерококка жидкого, а также экстракта и настойки зверобоя. Наибольшую антидепрессантную эффективность проявляли сирингин, розавин, триандрин и гиперозид. Выраженная ноотропная активность обнаружена для препаратов корневищ родиолы розовой и листьев гинкго двулопастного. Перспективным источником анксиолитиков является трава мелиссы лекарственной. В сравнительном плане изучены гепатопротекторные и антиоксидантные свойства лекарственных средств на основе плодов расторопши пятнистой, корневищ родиолы розовой, а также индивидуальные соединения — силибин, дигидрокверцетин, кверцетин, рутин и розавин.

Выводы. Обоснована целесообразность создания импортозамещающих нейротропных, адаптогенных, иммуномодулирующих, гепатопротекторных и антиоксидантных фитопрепаратов на основе сырья лекарственных растений, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды.

Церебропротекторная активность производных γ -окси- и γ -аминомасляной кислот при нарушениях мозгового кровообращения

Д. В. Куркин, А. А. Литвинов

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

Цель. Изучить церебропротекторную активность новых производных γ -окси- и γ -аминомасляной кислот при неполной и преходящей ишемии головного мозга у крыс.

Методы. Исследование было выполнено на крысах-самцах линии Wistar, массой 230–250 г. Животные экспериментальных групп ($n = 10$) профилактически однократно получали следующие соединения в наиболее эффективных дозах, установленных в предыдущих исследованиях: РГПУ-189 — 30 мг/кг, РГПУ-151 — 50 мг/кг, РГПУ-152 — 50 мг/кг, натрия оксibuтират — 100 мг/кг, лития оксibuтират — 200 мг/кг, магния оксibuтират — 150 мг/кг, кавинтон — 3,2 мг/кг, фенибут — 50 мг/кг, аминалон — 100 мг/кг, пирacetам — 800 мг/кг, пикамилон — 100 мг/кг. Животные контрольных групп получали эквивалентный объем

физиологического раствора. Нарушения мозгового кровообращения (НМК) моделировали двумя способами: одномоментной необратимой двусторонней перевязкой общих сонных артерий (неполная ишемия) и путем воздействия гравитационных перегрузок в кранио-каудальном векторе с ускорением кратному 9g в течение 5 мин (преходящая ишемия). Церебропротекторный эффект исследуемых соединений оценивалось по их влиянию на степень выраженности неврологического дефицита и уровень мозгового кровотока. Полученные результаты статистически обрабатывались с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты. В условиях преходящей и неполной церебральной ишемии введение соединений — РГПУ-189, РГПУ-151, РГПУ-152 и магния оксидутират достоверно предотвращало гибель животных, при этом возникающий неврологический дефицит квалифицировался, как легкий/умеренный и был достоверно ниже, чем у контрольной группы, а также животных, получавших пирacetам, пикамилон, аминалон. Также на фоне профилактического введения соединений РГПУ-189, РГПУ-151, РГПУ-152 и магния оксидутират у крыс уровень мозгового кровотока был значительно выше, чем в группе ишемия-контроль и сопоставим с таковым у животных, получавших кавинтон.

Выводы. Профилактическое введение соединений РГПУ-189, РГПУ-151, РГПУ-152, и магния оксидутирата оказывает выраженное церебропротективное действие в условиях преходящей и неполной церебральной ишемии, уменьшая выраженность неврологического дефицита и сохраняя уровень скорости мозгового кровотока на более высоком уровне, превосходило по активности пирacetам, пикамилон, аминалон не уступая кавинтону.

Влияние препарата импаза и ее комбинации с кардостеном на генеративную функцию крыс самцов

Е. Б. Лаврова, Е. А. Кузубова, Л. И. Бугаева, В. И. Петров, И. А. Хейфец, О. И. Эпштейн

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Изучить влияние импазы и ее комбинации с кардостеном (кардостин) на сексуальные мотивации, гонадотропную функцию крыс-самцов.

Методы. Эксперименты проведены на 180 половозрелых беспородных крысах обоего пола массой 180–220 г. Импазу и кардостин вводили 2-месячным курсом в дозе 15 мл/кг (максимально допустимая). В контроле вводили дистиллированную воду. Через 2 мес. у самцов исследовали сексуальное поведение с интактными самками. Отмечали процептивность (латентный период, длительность половой активности) и рецептивность (количество эмоциональных подходов к самке и число ее покрытий). Также у этих самцов исследовали сперматогенез и оплодотворяющую функцию. Для изучения оплодотворяющей функции, самцов спаривали с интактными самками на 10 дней, а на 20-й день, всех крыс-самок подвергали эквтаназии (метод дислокации шейных позвонков). На вскрытии у них оценивали индекс беременности, количество и качество зачатий. Для изучения сперматогенеза проводили гистоморфологическое исследование семяродного эпителия гонад. Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel.

Результаты. В сексуальном поведении у самцов, получавших кардостин, достоверно повышались в 2 раза и процептивность, и рецептивность, что не уступало препарату импаза. В оплодотворяющей функции выявлено, что индекс беременности у самок, спаренных с самцами, получавшими кардостин, снижался на 15 %, но возрастал у самок, спаренными с самцами получавшими импазу в 2 раза. При этом качество антенатального развития плодов и индекс плодовитости у этих самок значительно улучшался, что возможно свидетельствует об активации оплодотворяющей функции сперматозоидов, подтвержденной также и морфометрически. В гонадах самцов, получавших кардостин и импазу, достоверно повышалось не только общее количество сперматозоидов и время их подвижности, но на и 30 % снижалось количество патологических форм, а также уменьшалось число канальцев со слущенным эпителием, и повышалось число канальцев с 12-й стадией мейоза.

Выводы. Комбинаторная форма препарата импаза с кардостеном (кардостин) оказывает активирующее влияние на сперматогенез и сексуальные мотивации самцов, а также благоприятное влияние на качество зачатия.

Фармакодинамическое взаимодействие кардиотоника допамина с фуросемидом в почке крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью

Л. Н. Ландарь

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, Оренбург

Цель. Выяснить характер фармакодинамического взаимодействия негликозидного кардиотоника допамина с петлевым диуретиком фуросемидом в почке крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью (ЭСН).

Методы. Работа выполнена на 22 беспородных крысах-самцах, у которых после первоначальной оценки действия допамина на почки моделировалась ЭСН и вновь изучалась реакция почек на допамин, фуросемид и комбинацию этих препаратов. Влияние допамина (1 мг/кг, п/к) и фуросемида (1 мг/кг, в/м) на почки оценивали на фоне 3 % нагрузки 0,6 % раствором хлорида натрия. Моча собиралась через каждые 1,5 ч в течение 4,5 ч. В качестве показателей ионорегулирующей функции почек использовались величина диуреза, выделение с мочой креатинина, экскреция натрия, калия и индекс натрий/калий мочи. Для более точной оценки величина показателей пересчитывалась на 100 г массы тела животного. Серия опытов включала 10 экспериментов с интактными крысами или животными с ЭСН. Полученные данные обработаны с использованием стандартных методов вариационной статистики и непараметрического *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. Введение допамина интактным крысам или животным с ЭСН вызывало однотипную реакцию почек в виде незначительного увеличения диуреза, которое сопровождалось отсутствием достоверных сдвигов в экскреции креатинина, отражающей объем клубочковой фильтрации, и выделения с мочой ионов калия. Экскреция натрия у крыс с ЭСН достоверно возросла в 2,16 раза, что примерно соответствовало приросту выделения этого иона с мочой у интактных животных. Индекс натрий/калий мочи возрос в этих условиях с $0,39 \pm 0,07$ до $1,05 \pm 0,09$ ($p < 0,001$). Фуросемид вызывал у крыс с ЭСН характерную диуретическую реакцию со значительным приростом выделения креатинина, экскреции натрия, калия и увеличением индекса натрий/калий мочи. Одновременное введение допамина и петлевого диуретика существенно усиливало реакцию почек крыс на фуросемид. При совместном назначении обоих препаратов экскреция почками натрия дополнительно возросла еще в 1,46 раза по сравнению с уровнем натрийуреза, наблюдавшимся при введении одного диуретика. Одновременно у крыс с ЭСН развивалась также достаточно выраженная калийуретическая реакция. Индекс натрий/калий мочи в этих условиях увеличился с $2,92 \pm 0,25$ до $3,93 \pm 0,36$ ($p < 0,05$).

Выводы. Сделан вывод, что добавление допамина к фуросемиду усиливает у крыс с ЭСН диуретический, натрийуретический и, в меньшей степени, калийуретический эффекты диуретика, способствуя дополнительному приросту индекса натрий/калий мочи.

Сравнительная оценка влияния гидрогелей, как основ для мягких лекарственных форм, на показатели периферической крови при термическом ожоге в эксперименте

Л. П. Ларионов, Р. Р. Сахаутдинова

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург

Цель. Выявить возможные особенности действия основ для мягких лекарственных форм на показатели периферической крови.

Методы. Исследования были проведены на белых крысах-самках подтипа линии Wistar массой 220 ± 15 г с применением синтетических основ: модифицированного кремнийтитансодержащего,

кремнийтитансодержащего, титансодержащего, кремнийсодержащего глицеролигидрогеля и диметилдиглицероксилата в избытке глицерина. Было сформировано 5 опытных групп (по 5) особей и дополнительно контрольная. Основы наносили 1 раз в сутки. На 20-е сутки забор крови осуществляли из полостей сердца крыс под рауш-наркозом. Общий и биохимический анализ крови производили на анализаторах Мифик18, INTEGRA 400 Plus. Статистическая обработка: Microsoft Office и STATISTICA 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США).

Результаты. В общем анализе крови у группы с диметилдиглицероксилатом в избытке глицерина снижены показатели лимфоцитов ($46,80 \pm 0,30 \cdot 10^9/\text{л}$) — по сравнению с контрольной группой без лечения ($64,13 \pm 0,50$); уровень гранулоцитов повышен ($43,20 \pm 0,90 \cdot 10^9/\text{л}$) — в сравнении с контролем ($37,00 \pm 0,90$). У крыс, которым наносили кремнийтитансодержащий глицеролигидрогель снижен уровень гранулоцитов ($17,96 \pm 1,60$). У группы с кремнийсодержащим глицеролигидрогелем снижен уровень эритроцитов ($3,90 \pm 0,20 \cdot 10^{12}/\text{л}$), гемоглобина ($58,30 \pm 1,60 \text{ г/л}$), тромбоцитов ($158,00 \pm 56,00 \cdot 10^9/\text{л}$) по сравнению с контрольной группой-эритроциты ($7,90 \pm 0,90$), гемоглобин ($107,66 \pm 1,5$), тромбоциты (339 ± 60). При применении титансодержащего и модифицированного гидрогеля уровень гранулоцитов снижен. В биохимическом анализе крови показатели АЛТ, АСТ ГГТП, амилаза, креатинин, мочевины имели варибельный характер. В группе с модифицированным кремнийтитансодержащим глицеролигидрогелем повышены показатели АЛТ ($53,13 \pm 7,6 \text{ ед./л}$), АСТ ($136,96 \pm 20,50 \text{ ед./л}$) по сравнению с контрольной группой АЛТ ($45,60 \pm 2,50$), АСТ ($119,20 \pm 16,00$), а амилаза снижена. У группы с кремнийтитансодержащим глицеролигидрогелем, повышены АСТ ($164,60 \pm 17,00$). При использовании диметилдиглицероксилата в избытке глицерина повышены АЛТ ($60,30 \pm 11,30$), АСТ ($150,00 \pm 43,00$). У группы с титансодержащим глицеролигидрогелем снижены показатели АЛТ ($37,20 \pm 2,70$), АСТ ($90,90 \pm 8,90$) и креатинина. При использовании кремнийсодержащего глицеролигидрогеля повышены уровни АСТ ($152,90 \pm 1,40$) и амилазы (2375 ± 248).

Выводы. На основании представленного материала следует отметить, что изучаемые основы при созданной модели термического ожога проявляют неодинаковое влияние на показатели периферической крови как в опытных, так и в сравнении с показателями контрольной группы.

Экспериментальная оценка чувствительности лабораторных животных к производным бензодиазепинового ряда в зависимости от времени суток их введения

Л. П. Ларионов, Г. Ф. Филиппова,
В. Е. Мезенцев, И. М. Фатихов

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»
Минздрава России, Екатеринбург

Цель. Оценить чувствительность лабораторных животных к бензодиазепиновым производным (сибазону и феназепаму) в зависимости от времени суток их введения.

Методы. Исследование чувствительности белых беспородных крыс к феназепаму и сибазону проводили в 07 ч, 11, 15, 19, 23 и 03 по тесту «открытое поле», в котором регистрировали ориентировочно-исследовательские реакции особей в течение 3 мин с периодичностью 30, 90 и 150 мин после внутривенного введения препаратов в дозе 1 мг/кг массы животного.

Результаты. У животных без введения препаратов временная организация двигательной активности характеризуется суточной ритмичностью поведения в течение всего эксперимента с незначительным изменением локомоции при повторной посадке. У групп животных, получивших феназепам в дозе 1 мг/кг, проявился гипермезор. При этом увеличилось отклонение от среднесуточного уровня во все периоды суток. Амплитуда активности в 19 и 23 ч увеличилась синхронно, а в 11 и 15 ч, 23 и 07 ч произошла инверсия. Через 30 мин после введения сибазона проявилась протозафия с 03 на 23 ч, и еще одна акрофаза проявилась в 15 ч с ярко выраженным надиром в 07 ч. В ночное и особенно в раннее утреннее время (07 ч) регистрировалось отчетливое снижение

двигательной активности, а в дневное и вечернее время, в отличие от кривой при использовании феназепам, наблюдалось ее повышение.

Выводы. Таким образом, после индивидуального введения транквилизаторов повышение двигательной активности у крыс наблюдалось лишь в 03 ч на фоне введенного феназепам и в 15 и 23 ч — после введения сибазона.

Фармакологический анализ участия прилежащего ядра в механизмах самостимуляции гипоталамуса у крыс

А. А. Лебедев, Р. О. Роиц, М. В. Шевелева,
А. В. Яклашкин, П. Д. Шабанов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт
экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Целью исследования явилось выяснение значения системы ГАМК, дофамина и кортиколиберина (КРГ) в прилежащем ядре для подкрепляющих эффектов ряда психоактивных веществ (опиатов, опиоидов, психостимуляторов) на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс.

Крысам самцам Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для изучения реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в прилежащее ядро (система расширенной миндалины) для введения фармакологических веществ (1 мкг в 1 мкл в инъекцию). Для анализа использовали блокатор входящих ионных токов Na^+ лидокаин, антагонисты ГАМК_A-рецепторов бикакуллин, D₁-рецепторов дофамина SCH23390, D₂-рецепторов дофамина сульпирид и неизбирательный антагонист КРГ астрессин, которые вводили внутривенно в прилежащее ядро.

Бикакуллин > астрессин > сульпирид > SCH23390 (вещества расположены в порядке убывания активности), вводимые в прилежащее ядро (кроме лидокаина, блокирующего входящие ионных токов Na^+) угнетали реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. На фоне введения блокаторов полностью устранялся (сульпирид) или выражено снижался (бикакуллин, лидокаин, SCH23390) эффект фенамина, наиболее четко воспроизводимый с латерального гипоталамуса. С другой стороны, бикакуллин, так же как сульпирид, не препятствовал психоактивирующему действию опиоидного анальгетика фентанила. Во всех других случаях позитивный эффект фентанила инвертировался на негативный (лидокаин, SCH23390, астрессин). Блокада рецепторов дофамина (SCH23390, сульпирид) и КРГ не меняла эффекты этаминал-натрия, тогда как бикакуллин и лидокаин их выражено снижали. Ни один из блокаторов, за исключением астрессина, существенно не менял тормозных эффектов лей-энкеφαлина на самостимуляцию гипоталамуса. Астрессин в последнем случае усугублял негативное действие лей-энкеφαлина на реакцию самостимуляции.

Сделан вывод, что прилежащее ядро оказывают управляющее влияние на гипоталамус. Наиболее значимое влияние реализуется через систему ГАМК и КРГ прилежащего ядра, которые способны ограничивать положительные эффекты наркотиков.

Особенности цереброваскулярных эффектов мексидола и афобазола при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца

М. А. Лебедева, А. В. Гнездилова, Н. А. Хайлов

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Исследование посвящено сравнительному изучению влияния отечественных нейротропных препаратов — мексидола и афобазола, которые получили широкое распространение в медицинской практике, на кровоснабжение мозга в условиях отдельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Ранее было установлено, что указанные препараты обладают нейропротекторной активностью и в механизме их действия, в том числе цереброваскулярного, принимают участие ГАМК-ергические процессы.

Методы. Использована методика регистрации локального кровотока в теменной области коры головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра фирмы Transonic System Inc.

(США). Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы ВЮРАК (США), соединенным с персональным компьютером.

Результаты. Изучение влияния мексидола на мозговое кровообращение позволило установить, что у интактных крыс препарат в дозе 200 мг/кг вызывает снижение кровотока в коре головного мозга. У животных после глобальной преходящей ишемии головного мозга мексидол вызывает постепенно развивающееся увеличение локального мозгового кровотока в среднем на 40 %. Препарат вызывает снижение локального мозгового кровотока в среднем на 20 % у крыс через 3 суток после перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии. При сочетанных нарушениях коронарного и мозгового кровообращения препарат вызывает значимое увеличение локального мозгового кровотока в среднем на 60,0 %. Следовательно, выраженный цереброваскулярный эффект мексидола проявляется при ишемии мозга и сочетанной патологии сердца и мозга. Афобазол у интактных крыс вызывает небольшое увеличение мозгового кровотока в коре мозга крыс, у животных, перенесших глобальную преходящую ишемию увеличение кровотока составляет 31,5 % ($p \leq 0,05$), в условиях экспериментального инфаркта миокарда — 30,7 %, а при сочетанной сосудистой патологии сердца и мозга (ишемии мозга на фоне экспериментального инфаркта миокарда) цереброваскулярный эффект препарата значительно возрастает и составляет 95,5 %.

Выводы. 1. Мексидол увеличивает мозговой кровоток у крыс в условиях ишемии головного мозга и при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, в отличие от животных интактных и с экспериментальным инфарктом миокарда. 2. Афобазол значительно усиливает мозговое кровообращение у крыс с сочетанной сосудистой патологией мозга и сердца и в меньшей степени влияет на кровоток при ишемии головного мозга или при экспериментальном инфаркте миокарда.

Сравнительная оценка антигипоксической активности нового металлокомплекса железа

С. А. Лебедева

ЗАО «Ацизол Фарма», Москва

Цель настоящей работы — сравнительное исследование антигипоксического действия нового металлокомплекса железа производного винилимидазола под шифром тетравим, синтезированного в Иркутском институте химии СО РАН, и известных антигипоксантов этомерзала, мексидола и нооглютилла.

Методы. Антигипоксическое действие тетравиима (LD_{50} для мышей-самцов составляет 1625 мг/кг) исследовалось при внутрибрюшинном введении белым беспородным мышам-самцам массой 19–23 г на 4 моделях острой гипоксии: гипобарической (ОГБГ), гемической (ОГЕГ), гистотоксической (ОГТГ) и гипоксии с гиперкапнией (ОГСГК).

Результаты. При ОГБГ продолжительность жизни животных при введении тетравиима в диапазоне доз 5–150 мг/кг достоверно увеличивалась на 54–197 % по сравнению с контролем. Нооглютил в дозах 25, 50 и 100 мг/кг увеличивал время жизни мышей на 74,34,37 % соответственно, а этомерзол в дозе 100 мг/кг — на 157 % ($P < 0,05$). Мексидол не оказывал антигипоксического эффекта. В условиях ОГСГК тетравим проявлял защитное действие в диапазоне доз 50–150 мг/кг, достоверно увеличивая время жизни животных на 50–97 %. Введение этомерзала и мексидола в дозе 100 мг/кг повышало выживаемость мышей на 32 и 23 % соответственно ($P < 0,05$). Нооглютил в дозах 25–100 мг/кг достоверно увеличивал время жизни животных на 19–38 %. При ОГЕГ тетравим проявлял антигипоксическое действие в дозах 50 и 100 мг/кг, достоверно увеличивая продолжительность жизни животных на 23 и 37 %. Этомерзол в дозах 25 и 50 мг/кг повышал продолжительность жизни мышей на 25 и 43 %, а мексидол в дозе 100 мг/кг — на 14 % ($P < 0,05$). Введение нооглютилла в дозах 25, 50 и 100 мг/кг достоверно увеличивало время жизни мышей на 16, 30 и 23 % ($P < 0,05$). На модели ОГТГ тетравим проявлял антигипоксическое действие в дозах 50 и 100 мг/кг, достоверно увеличивая продолжительность жизни мышей на 21 и 36 %. Нооглютил проявлял защитный эффект в дозе 100 мг/кг, при которой время жизни животных было больше аналогичного показателя в кон-

троле на 20 % ($P < 0,05$). Этомерзол и мексидол не оказывали существенного влияния на выживаемость мышей.

Выводы. Новое соединение железа под шифром тетравим по степени выраженности антигипоксического действия при 4 видах острой гипоксии (увеличение продолжительности жизни подопытных мышей по сравнению с контролем на 21–197 %) в диапазоне исследуемых доз (5–150 мг/кг) превосходит известные антигипоксанты этомерзол, мексидол и нооглютил.

Дисфункция процессов репродуктивности крыс-самок при экспериментальной гипомagneзиемии

С. А. Лебедева, Т. М. Бундинова, Л. И. Бугаева

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Изучить процессы репродуктивности крыс самок при моделировании алиментарной гипомagneзиемии и выявить наиболее активные соли магния для ее коррекции.

Методы. Исследования выполнены на 120 крысах самок 4-месячного возраста, массой 190,0–200,0 г. Крысы самки были расформированы на группы: опыт и контроль. Самки в опытной группе в течение 2 мес. находились на безмагниевого диеты (аналогичной по составу смеси, MP Biomedicals, США). Крысы контрольной группы получали полноценный сбалансированный рацион. Через 2 мес. у крыс измеряли уровень магния в плазме и эритроцитах изучали процессы репродуктивности (по овulatoryной цикличности, половому поведению, способности к зачатию). Результаты подвергали математической обработке в программе Microsoft Excel, и использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. Содержание крыс самок на диете без солей магния в течение двух месяцев способствовало достоверному снижению магния в эритроцитах (1,61 ммоль/л) и плазме (0,89 ммоль/л). При этом в эстральном цикле у опытных самок прослеживалось отчетливое и значимое повышение частоты встречаемости фазы проэструс (в 2,2 раза) и снижение частоты встречаемости фазы эструс (на 43,3 %). Частота встречаемости метаэструса и диэструса изменялась незначительно. В половом поведении у самок, опытной группы повышался период половой активности (на 40 %), но при этом снижалась фертильность (на 90 %). При изучении способности к зачатию у самок опытной группы отмечено, что индекс беременности не отличался от контрольной группы, но при этом достоверно возросли до — и постимплантационная гибель плодов в 2,3 раза и 40 раз, соответственно, плодовитость крыс снизилась на 50,6 % ($p < 0,01$), а сроки зачатия запаздывали в среднем на 4–5 дней. Были определены органические и неорганические соли для коррекции дефицита магния.

Выводы. У крыс самок, находящихся на диете без солей магния нарушается эстральный цикл, половое поведение и способность к зачатию.

Лечебное действие анолита при экспериментальном перитоните

Ю. А. Левченко, П. В. Левченко

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

Цель. Экспериментально обосновать возможность применения анолита при перитоните.

Методы. Исследование выполнено на 90 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г. Острый экспериментальный перитонит (ОЭП) воспроизводили по способу проф. А. П. Власова (1991). Через сутки после операции выполняли лапаротомию, визуально оценивали возникшие патологические изменения в брюшной полости, производили ее санацию, зашивали рану. В контрольные сроки (1-е, 3-е, 7-е сутки) после развития перитонита животных забивали декапитацией, производили забор крови для биохимических исследований. Животные были распределены на 3 группы: первую ($n = 30$) — контрольную группу (К) составили животные с нелеченным ОЭП (санация брюшной полости осуществлялась 0,9 % р-ром хлорида натрия). Во 2-ю опытную группу (А) ($n = 30$) вошли животные, санация брюшной поло-

сти осуществлялась 20 мл анолита, а животным 3 опытной группы (Д) ($n = 30$) санировали брюшную полость 20 мл 1 % раствором диоксида. Брюшную полость исследуемыми растворами промывали в течение 5 сут. Материалы обработаны статистически.

Результаты. В группе (К) на 3-и сутки наблюдалось незначительное снижение уровня МДА (малоновый диальдегид) на 4 %, МСМ (молекулы средней массы) — 7 %, АсАт (14,5 %), АлАт (7,2 %) по сравнению с 1-ми сутками перитонита, когда эти показатели были значительно повышены. На 7 сутки происходит дальнейшее снижение показателей общей интоксикации: МДА (3,7 %), МСМ (8,8 %), печеночные тесты: АсАт на 31 %, АлАт (13,6 %). В группе (Д) уменьшение интоксикации происходит быстрее и интенсивнее, так, снижение МДА на 3-е сутки наблюдения составило 12,5 %, уровень АсАт и АлАт 26 %, МСМ на 5,5 %. На 7-е сутки большинство показателей уменьшились практически на 50 % по сравнению с 1 сутками. Однако у части животных (50 %) на 7-е сутки отмечались подергивания мышц конечностей. В группе (А) на 7-е сутки отмечалось снижение уровня МДА на 14,5 %, уменьшение выраженности остальных показателей не отличалось от аналогичных изменений в группе (Д).

Выводы. Таким образом, результаты проведенных экспериментальных исследований свидетельствуют об эффективности санации брюшной полости при лечении острого перитонита раствором анолита ($\text{pH} = 6,9 \pm 0,5$, окислительно-восстановительный потенциал $+720 \pm 15\text{мВ}$), действие которого не уступает препарату сравнения диоксидину, при отсутствии побочных эффектов. Учитывая его малую стоимость (0,12 руб/л), высокую эффективность и безопасность, можно рекомендовать данный метод к клиническому применению.

Оценка действия кобазола на функцию центральной нервной системы в эксперименте

О. С. Левченкова¹, В. Е. Новиков¹, Н. Ф. Петухова²

¹ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск;

²Брянский государственный университет им. акад. И. Г. Петровского, Брянск

Цель. Изучить влияние оригинального металлокомплексного соединения, относящегося к производным винилимидазола, кобазола на некоторые показатели функции центральной нервной системы (ЦНС) животных в обычных условиях и в условиях острой гипобарической гипоксии.

Методы. Опыты проведены на 50 лабораторных крысах массой 140–150 г и 40 белых мышках-самцах массой 21–25 г. Раствор кобазола вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг за 1 ч до моделирования гипоксии. Животные контрольной группы получали равный объем растворителя. Острую гипобарическую гипоксию (ОГБГ) моделировали, помещая животных в специальную камеру и «поднимая» их до уровня высоты 8 тыс. м со скоростью 50 м/с. Через 20 мин экспозиции на заданной высоте животных извлекали из камеры и оценивали показатели функции ЦНС по условнооборонительному рефлексу избегания (УОРИ) у крыс и тесту коразоловых судорог у мышей.

Результаты. У животных, подвергшихся воздействию ОГБГ, достоверно увеличивался латентный период рефлекса избегания (на 77 % в сравнении с контролем), а положительная реакция на звонок наблюдалась только у 5 из 12 животных. Кобазол у интактных крыс не изменял положительную реакцию на условный раздражитель, но уменьшал латентное время УОРИ на 11 %. В условиях воздействия ОГБГ кобазол препятствовал негативному влиянию гипоксии на оба показателя УОРИ. Введение коразола вызывало судороги и гибель всех животных, однако скорость развития судорог и продолжительность жизни животных в опытных группах были разными. ОГБГ усугубляла проявления интоксикации коразолом: латентное время возникновения судорог уменьшалось на 27 %, а продолжительность жизни животных сокращалась на 26 %. На фоне действия кобазола, напротив, латентное время возникновения судорог увеличивалось на 50 % по сравнению с контролем, а продолжительность жизни животных — на 120 %. При введении кобазола с коразолом в отягощенных гипобарической гипоксией условиях, латентное время наступления су-

дорог и продолжительность жизни животных соответствовали показателям группы животных, получавших только коразол.

Выводы. Таким образом, кобазол в обычных условиях оказывает положительное влияние на функцию ЦНС по тесту УОРИ и при моделировании коразоловых судорог. Он устраняет угнетающее влияние ОГБГ на показатели УОРИ и потенцирующее влияние на показатели коразоловой интоксикации. Такое действие кобазола на функцию ЦНС может быть обусловлено антигипоксическими свойствами соединения.

Информационный анализ перспективности различных классов циклических гуанидинов как источников веществ с гипогликемической активностью

К. В. Ленская, П. М. Васильев, А. А. Анисимова

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград;

НИИ физической и органической химии ЮФУ, Ростов-на-Дону

Цель. Информационный анализ банка данных по структуре и гипогликемической активности производных циклических гуанидинов и оценка перспективности их химических классов как источников веществ с высокой гипогликемической активностью.

Методы. Банк данных по структуре и гипогликемической активности 232 производных циклических гуанидинов был сформирован с применением стандартных средств ведения химических баз данных по результатам экспериментального скрининга. В режиме подструктурного поиска выполнено разделение всех испытанных соединений на 14 химических классов, в зависимости от типа встроенного гуанидинового фрагмента. Для каждого класса найдены медианная и супремальная оценки гипогликемической активности и рассчитана их сумма. В качестве порога суммарной оценки для класса перспективных гипогликемических соединений принято значение 1,50. Гипогликемическое действие веществ изучали при однократном внутривентриальном введении интактным животным, в дозе 50 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали глибенкламид в дозе 25 мг/кг и метформин в дозе 100 мг/кг. Забор крови осуществляли через 4 и 6 ч. Количественное определение содержания глюкозы в крови проводили глюкоксидазным методом с помощью стандартного набора «Глюкоза-ФКД». Динамику изменений уровня глюкозы в плазме крови крыс оценивали в относительных величинах (отношение концентрации глюкозы в плазме крови опытной группы животных к контрольной группе).

Результаты. По значениям суммы медианных и супремальных оценок перспективность химических классов производных циклических гуанидинов как источников веществ с гипогликемической активностью убывает в следующей последовательности: N_1 -дигидро-имидазобензимидазолы (1,40) > триазобензимидазолы (1,44) = иминобензимидазолы (1,44) > N_1 -имидазобензимидазолы (1,46) > N_4 -триазобензимидазолы (1,47) > пиримидобензимидазолы (1,52) > N_9 -имидазобензимидазолы (1,53) > N_9 -дигидро-имидазобензимидазолы (1,55) > N_1, N_9 -дигидро-имидазобензимидазолы (1,57) > пирролобензимидазолы (1,63) > аминобензимидазолы (1,64) = триазиобензимидазолы (1,64) > пиразобензимидазолы (1,68) > бензимидазолы (1,94).

Выводы. По результатам информационного анализа наиболее перспективными классами циклических гуанидинов для поиска гипогликемических веществ являются N_1 -дигидро-имидазобензимидазолы, триазобензимидазолы, иминобензимидазолы, N_1 -имидазобензимидазолы и N_4 -триазобензимидазолы.

Экспериментальное изучение ранозаживляющего действия растительных масел

Ю. А. Леонидова, А. И. Багинская, Т. Е. Лескова, В. К. Колхир, Т. А. Сокольская

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва

Цель. Экспериментальное изучение репаративных свойств масел семян календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.), эхи-

нации пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) и энотеры двулетней (*Oenothera biennis* L.).

Методы. В эксперименте использовали белых беспородных мышей массой 18–20 г по 8 в контрольной и опытных группах. Модель полнослойных асептических кожных ран воспроизводили по методу Пономарева – Астраханцева. Исследуемые масла и препарат сравнения тьквеол наносили на поверхность раны тонким слоем без применения тампонов и повязок. Лечение проводили два раза в сутки, в течение 21 дня. Критерием оценки ранозаживляющей активности масел служили показатели динамики изменения площади раневой поверхности, скорость появления краевой эпителизации и полное заживление. Термические ожоги вызывали воздействием на депилированную поверхность кожи животных специальной металлической пластинкой, нагретой до 102 °С, в течение 3 с. Исследуемые масла наносили на ожоговую поверхность в виде капельных аппликаций. Состояние раневой и ожоговой поверхностей оценивали визуально и кулиметром со верогу дня после операции, определяя площадь не зажившей поверхности путем перемножения продольного и поперечного размеров этой поверхности, допуская ее прямоугольность.

Результаты. Установлено, что в условиях воспроизведения полнослойных асептических кожных ран, все исследуемые масла уменьшают симптомы воспаления, такие как экссудация, гиперемия, отек, инфильтрация краев ран и окружающей кожи и ускоряют полное заживление ран по сравнению с контролем: масло календулы — на 5,6 дней; эхинацеи — на 2,5 дня; энотеры — на 5,0 дня и тьквеола — на 2,2 дня. По степени уменьшения эффективности масла располагаются в следующем порядке: масло семян календулы > масло семян энотеры > масло семян эхинацеи > масло семян тьквы. В результате исследования противоожогового действия установлено, что под влиянием масла семян энотеры заживление наступает на 4,8 дня, масла семян календулы — на 4,6 дня, масла семян эхинацеи — на 2 дня, тьквеола — на 2,6 дня раньше, чем в контроле. Таким образом, заживление ожоговой поверхности кожи у мышей наступает быстрее под влиянием масла семян энотеры > календулы > тьквы > эхинацеи.

Выводы. Показана заметная ранозаживляющая и противовоспалительная активность масел семян календулы, эхинацеи и энотеры в условиях моделей экспериментальных асептических ран и термических ожогов кожи.

Изучение антиамнестических и противогипоксических свойств дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106

*С. А. Литвинова, О. С. Елизарова, А. В. Тарасюк
ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва*

Целью исследования явилось изучение антиамнестических и противогипоксических свойств синтезированного в ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН миметика мозгового нейротрофического фактора (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), дипептида ГСБ-106.

Антиамнестическое действие ГСБ-106 изучали на белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г по методике амнезии условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) в установке «Lafayette Instrument Co.» (США). В качестве амнезирующего фактора использовали максимальный электрошок (МЭШ) сразу после обучения или скополамин (1,5 мг/кг) за 25 мин до обучения. Воспроизводили рефлекс через 24 ч после обучения. ГСБ-106 вводили субхронически (4 дня) внутривентриально (в/в) в дозах 0,1 и 1 мг/кг. Противогипоксический эффект исследовали в опытах на беспородных мышцах-самцах массой 20–22 г при однократном введении вещества в дозах 0,1 и 1 мг/кг. Для выявления противогипоксической активности использовали модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме, острой гипобарической гипоксии в барокамере и гемической гипоксии, вызванной нитритом натрия (300 мг/кг, в/б).

В результате исследований показано, что ГСБ-106 в дозе 1 мг/кг/4 дня обладает антиамнестическим эффектом, на модели амнезии УРПИ вызванной МЭШ. Антиамнестический эффект соединения выражался в увеличении латентного времени первого захода животного в темный отсек (160,63 ± 18,12) и количества не зашедших в темную камеру животных (87,5 %) по сравнению с контролем (76,06 ± 20,21 с и 37,5 % соответственно). Изучение противогипоксической активности показало, что ГСБ-106 в дозе 1 мг/кг вызывает увеличение продолжительности жизни животных в условиях острой гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме на 26 %, а на модели гемической гипоксии — на 10 % по сравнению с показателями контрольной группы мышей. В условиях острой гипобарической гипоксии наблюдалось увеличение продолжительности жизни мышей, получивших ГСБ-106 в дозе 0,1 мг/кг на 66 % по сравнению с контролем.

ГСБ-106 обладает антиамнестическим эффектом, ослабляя дефицит памяти на модели амнезии УРПИ, вызванной МЭШ и противогипоксическими свойствами, увеличивая продолжительность жизни животных в условиях различных моделей гипоксий.

Нейропротективные свойства низкомолекулярных дипептидных аналогов BDNF — ГСБ-106 и ГСБ-214 на культуре клеток при моделировании оксидативного стресса

*И. О. Логвинов, А. В. Тарасюк, Т. А. Антипова
ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва*

Цель. Нейротрофины играют ключевую роль в развитии и функционировании нервной системы. Кроме того, доказано вовлечение нейротрофинов, в том числе BDNF — мозгового нейротрофического фактора, в патогенез многих нейродегенеративных заболеваний. Поскольку нейротрофины не доступны для системного введения возникает необходимость в создании препаратов, в частности пептидов, обладающих свойствами нейротрофинов и проникающих через гематоэнцефалический барьер. В химическом отделе НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН были синтезированы дипептидные аналоги 4-й петли BDNF — ГСБ-106 и 1-й петли — ГСБ-214. Доказано, что оксидативный стресс является важным звеном повреждения нейронов при различных нейродегенеративных заболеваниях. Поэтому цель работы состояла в изучении и сравнении нейропротективных свойств данных пептидов на модели оксидативного стресса.

Методы. Эксперименты проводили на культуре гиппокампаальных нейронов линии НТ-22. Оксидативный стресс моделировали путем внесения в клеточную среду раствора H₂O₂ в конечной концентрации 1,5 мМ. В качестве положительного контроля использовали BDNF в конечной концентрации 50 нг/мл. ГСБ-106 и ГСБ-214 вносили за 24 ч до повреждения клеток или сразу после деструктивного воздействия в конечных концентрациях 10⁻⁵–10⁻⁸ М. Жизнеспособность клеток определяли с помощью МТТ-теста при длине волны 600 нм.

Результаты. Показано, что BDNF в конечной концентрации 50 нг/мл обладал статистически достоверным защитным действием. Нейропротективный эффект ГСБ-106 на клетках НТ-22 проявлялся при внесении за 24 ч до H₂O₂ и сразу после отмывки H₂O₂. Наиболее эффективные конечные концентрации ГСБ-106 — 10⁻⁶ и 10⁻⁸ М. ГСБ-214 также оказывал достоверное нейропротективное действие при внесении в культуру гиппокампаальных нейронов за 24 ч до деструктивного воздействия во всех исследуемых концентрациях, а при внесении его сразу после оксидативного стресса защищал клетки от повреждения только в конечной концентрации 10⁻⁵ М.

Выводы. 1. На модели оксидативного стресса в культуре гиппокампаальных нейронов линии НТ-22 показано нейропротективное действие ГСБ-106 и ГСБ-214. 2. При внесении дипептидов после оксидативного стресса, наиболее эффективным оказался миметик 4-й петли BDNF — ГСБ-106.

Антиагрегационные свойства 2-тиоморфолино-5-(4-этоксифенил)-6Н-1,3,4-тиадиазина в экспериментах *ex vivo*

Ю. С. Логвинова¹, В. А. Макаров¹, О. Н. Чулахин²,
Л. П. Сидорова², Н. М. Перова², В. Л. Русинов²

¹Гематологический научный центр
Минздравооразвития РФ, Москва;

²Уральский федеральный университет

им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург

Цель. Поиск новых антиагрегантов, обладающих большей эффективностью и избирательностью, является важной проблемой современной фармакологии. Сотрудниками кафедры органической химии Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина был синтезирован новый оригинальный представитель класса тиadiaзинов — 2-тиоморфолино-5-(4-этоксифенил)-6Н-1,3,4-тиадиазин. Цель работы состояла в исследовании антиагрегационных свойств данного соединения в экспериментах *ex vivo*.

Методы. Эксперименты *ex vivo* проводили на кроликах породы Шиншилла. Соединение вводилось кроликам внутривенно в дозе 30 мг/кг. В экспериментах измеряли агрегацию тромбоцитов по методу G. V. Von. В качестве индуктора тромбоцитарного взаимодействия использовались АДФ (конечная концентрация 10^{-5} М) и арахидоновая кислота (конечная концентрация 10^{-3} М). Помимо агрегации измерялись некоторые параметры гемостаза (количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время).

Результаты. Показано, что 2-тиоморфолино-5-(4-этоксифенил)-6Н-1,3,4-тиадиазин через 180 мин после внутривенного введения кроликам в дозе 30 мг/кг обладал статистически достоверным антиагрегационным действием. При этом АДФ-индуцированное взаимодействие клеток падало в 1,4 раза, а индуцированное арахидоновой кислотой — в 1,5 раза относительно контрольных значений (агрегации тромбоцитов до внутривенного введения соединения). Среди плазменных параметров гемостаза небольшое удлинение (в 1,4 раза) наблюдалось только в значениях тромбинового времени через 180 мин после введения вещества кроликам.

Выводы. 1. В экспериментах на кроликах *ex vivo* 2-тиоморфолино-5-(4-этоксифенил)-6Н-1,3,4-тиадиазин снижал агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ и арахидоновой кислотой, через 3 ч после внутривенного введения.

Роль холинергических механизмов в формировании синдрома паркинсонизма

Н. А. Лосев, Л. И. Никитина,

Н. Д. Селиванова, Л. П. Прозорова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт

экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Цель. Вопрос, о том, что является первичным в патогенезе синдрома паркинсонизма дискуссионен. Одни считают, что первична дегенерация дофаминергических нейронов, другие — что этот процесс вторичный. Мы полагаем, что в основе патогенеза синдрома паркинсонизма изначально лежит дисбаланс, реципрокно функционирующих в организме, м- и н-холинергических механизмов в структурах стрио-паллидарной системы. Цель исследования — формирование синдрома паркинсонизма (гипокинезии, ригидности мышц, тремора) в эксперименте на животных с имитацией гипертоноса м-холинергических и гипотонуса н-холинергических и дофаминергических механизмов в ЦНС.

Методы. Проводили стандартное клинично-инструментальное обследование больных паркинсонизмом и лечение их комбинация ми холинергических средств.

Результаты. Установлено, что м-холиноблокатор метамизил подавляет проявление синдрома паркинсонизма и его эффект усиливается применением на его фоне ингибитора ацетилхолинэстеразы галантамина. Кроме того, их эффекты синергичны с таковыми дофаминомиметиков фенамина, апоморфина и Л-ДОФА. С другой стороны, действие блокатора ДА рецепторов галоперидола синергично с эффектами н-холиноблокаторов и м-холиномиметиков. Апробация предложенного нами способа лечения больных паркинсонизмом в клинике метамизилом (по 0,002 мг 3 раза

в день) в комбинации с галантамином (1–2 мл 1% подкожно через 30 мин после утреннего приема метамизила) показала его высокую эффективность у больных III–IV стадии заболевания, поскольку позволяет уменьшать дозы препаратов Л-ДОФА в 2–3 раза вплоть до полной их отмены. Катамнез ряда больных показал, что успех лечения стабилизируется, симптомы паркинсонизма не прогрессируют, минимальные дозы поддерживающей терапии антипаркинсонантами не увеличиваются в течение нескольких лет при условии проведения в клинике один раз в год курса лечения метамизилом в сочетании с галантамином. Такой эффект достигается за счет ликвидации дисбаланса между м- и н-холинергическими механизмами, когда имеет место стимуляция н-холинорецепторов ДА-ергических нейронов, усиливая синтез и высвобождение ДА, на фоне блокады м-холинорецепторов стрио-паллидума и пресинаптических м-холинорецепторов дофаминергических терминалей.

Выводы. Таким образом, ликвидация дисбаланса м- и н-холинергических механизмов в организме позволяет стабилизировать течение процесса у больных паркинсонизмом.

Альтернативный метод фармакологической коррекции артериальной гипертензии

Н. А. Лосев, Л. К. Хныченко

ФГБУ «Научно-исследовательский институт

экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Известно, что симпатолитики снимают сосудосуживающее действие адренергических средств на коронарные артерии и тем самым предотвращают развитие ишемических изменений в миокарде. Имеются доказательства наличия м-холинорецепторов в пресинаптической области симпатических терминалей, иннервирующих кровеносные сосуды. Показано, что активация этих рецепторов ацетилхолином вызывает торможение высвобождения норадреналина из симпатических окончаний. Поскольку звенья вегетативной нервной системы (холинергическое, адренергическое) оказывают разнонаправленное влияние на функциональную активность сердечно-сосудистой системы и, в первую очередь, на уровень артериального давления, предположили, что с помощью холинергических средств возможно достигать симпатолитического эффекта.

На основе представлений о реципрокном взаимодействии м- и н-холинергических биосистем организма был разработан новый способ лечения артериальной гипертензии, при котором для снижения повышенной активности симпатической нервной системы использовали н-холинорецептор бензогексоний и ингибитор ацетилхолинэстеразы прозерин. Гипотензивное действие бензогексония связано с ганглионарной блокадой и, как следствие, подавлением симпатических прессорных влияний. Прозерин примененный на фоне бензогексония потенцирует гипотензивный эффект вызываемый ацетилхолином, усиливая его м-холиномиметическое действие на артериальное давление и тормозит высвобождение норадреналина.

Апробация этого способа в клинике показала, что совместное применение бензогексония (12–25 мг, внутримышечно) и прозерина (0,25–0,75 мг, подкожно) в указанных дозах не вызывало у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) парадоксального повышения артериального давления (АД) и ортостатической реакции, а после прекращения приема — синдрома «отмены», как это имело место в группе пациентов, получавших стандартную терапию (симпатолитики, α - и β -адреноблокаторы, антагонисты кальция). Кроме того, для нормализации АД не потребовалось назначения других гипотензивных средств (например, диуретиков).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у пациентов с ГБ, возможно нормализовать повышенное артериальное давление, используя блокаду н-холинорецепторов в сочетании со стимуляцией м-холинорецепторов.

Сравнительная эндотелиопротективная активность ингибиторов аргиназ

П. И. Лосенок¹, И. Н. Ершов¹, В. А. Куликовская²,
Л. В. Котельникова², М. В. Покровский², К. В. Сароян¹,
Т. Г. Покровская², В. И. Кочаров², М. В. Сытник¹,
Т. А. Денисюк¹, О. С. Полянская¹

¹ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск;

²ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

Цель. Изучение селективного ингибитора аргиназы II N (ω)-hydroxy-nor-L-arginine (Nor-NOHA) на эндотелиальную дисфункцию при моделировании дефицита оксида азота в сравнении с неселективным ингибитором аргиназ I и II L-норвалином.

Методы. Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился ежедневно один раз в сутки, внутривенно, в дозе 25 мг/кг/сут. На 8-й день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) регистрировали показатели артериального давления (АД), проводили введение фармакологических агентов (ацетилхолин (АХ) в дозе 40 мкг/кг, нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг) в правую бедренную вену. Степень ЭД у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту ЭД (КЭД). КЭД является отношением площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ. Показатели гемодинамики измеряли непрерывно посредством датчика TSD104A и комплекса MP100, производства Biopac System, Inc., США. Биохимическим маркером развития ЭД служил уровень Total NO. Nor-NOHA и L-норвалин вводили внутривенно в дозе 1,0 мг/кг/сут. на фоне введения L-NAME.

Результаты. Обнаружено, что моделирование ЭД приводит к выраженному повышению АД — значения САД и ДАД составили $190,3 \pm 6,7$ и $145,0 \pm 3,9$ мм рт.ст. Параллельно в 5 раз увеличивался коэффициент эндотелиальной дисфункции и более чем в 2 раза снижалось содержание нитрит ионов. Nor-NOHA предотвращал развитие артериальной гипертензии (АГ), однако цифры АД не достигали целевых значений и составили $161,2 \pm 7,5$ и $120,0 \pm 4,9$ мм рт.ст., L-норвалин не оказывал значимого гипотензивного действия. В группе животных с введением Nor-NOHA наблюдалось снижение КЭД до $1,8 \pm 0,05$ у.е., тогда как L-норвалин в указанной дозе не влиял на данный показатель. Содержание нитрит ионов увеличивалось под влиянием Nor-NOHA и не изменялось в экспериментах с L-норвалином.

Выводы. Таким образом, селективный ингибитор аргиназы II N (ω)-hydroxy-nor-L-arginine (Nor-NOHA) превосходит по эндотелиопротективной активности неселективный ингибитор аргиназ I и II L-норвалин, что вероятно, связано с преимущественной локализацией аргиназы II в эндотелиоцитах сосудистой стенки. Исследование выполнено в рамках государственного задания на НИОКР (госконтракт № 4.913.2011) и при поддержке гранта Президента РФ № МК-905.2012.4.

Оценка *in vitro* иммуномодулирующих свойств биологически активных веществ на примере тритерпеновых гликозидов и флавоноидов

И. А. Лупанова, В. К. Колхир,
Т. А. Сокольская, М. Ф. Минеева

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва

Цель. Изучить иммуномодулирующие свойства биологически активных веществ (БАВ) на примере тритерпеновых гликозидов (ТГ) и флавоноидов (Ф) с применением специфических ферментных биотест-систем в условиях опытов *in vitro*.

Методы. Использовали специфическую ферментную биотест-систему *in vitro* на основе лимитирующего фермента терминальной стадии фагоцитоза — НАДФН-оксидазы, позволяющая выявлять иммуномодулирующую активность БАВ. БАВ: Ф — кверцетин и его гликозид рутин (коммерческие препараты); ТГ — бико-

лорозиды А и В, выделенные из кавказа двудветного (*Gypsophila bicolor*). Для сравнительного изучения механизмов действия ТГ и Ф определяли кинетические параметры НАДФН-оксидазной реакции в присутствии биколорозидов А и В, различающихся на одну молекулу глюкозы в гликозидной части (ГЧ), кверцетина и рутина, отличающегося от кверцетина наличием ГЧ. Для сравнения были взяты: протимозин б — известный природный активатор гуморального иммунитета, метилурацил — активатор терминальной стадии фагоцитоза.

Результаты. В контрольной пробе, не содержащей БАВ, скорость НАДФН-оксидазной реакции была равна 0. При добавлении в пробу к гомогенату спокойных лейкоцитов протимозина-а, НАДФН окислялся со скоростью $26,7$ мкмоль/мин/10 мкл гомогената клеток. При добавлении метилурацила, НАДФН-оксидаза была активирована меньше, скорость реакции составляла $0,26$ мкмоль/мин/10 мкл гомогената клеток. Было показано, что эффект биколорозидов по своей выраженности ближе к эффекту протимозина-а, что характеризует активатора гуморального иммунитета. Кверцетин, исходя из значений K_m и V_{max} , действовал подобно метилурацилу, то есть проявлял свойства активатора клеточного иммунитета. Биколорозид-А и рутин проявляли себя как активаторы обоих звеньев иммунитета, что следовало из характера их влияния на скорость НАДФН-оксидазной реакции.

Выводы. Специфическая ферментная биотест-система на основе НАДФН-оксидазы позволяет *in vitro* оценить иммуномодулирующую активность БАВ. Показано, что ТГ и Ф, обладая сродством к НАДФН-оксидазе, проявляют иммуномодулирующие свойства, по своей выраженности и направленности, различающиеся в ряду близких по строению БАВ (различия связаны с ГЧ). По выраженности активирующего влияния на НАДФН-оксидазу изучаемые БАВ располагаются в следующем порядке: биколорозид-В > кверцетин = биколорозид-А > рутин.

Анализ особенностей фармакотерапии антибактериальными средствами обострения хронического пиелонефрита в стационаре

И. А. Луцет, О. В. Решетько

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Цель. Проанализировать особенности назначения антибактериальных средств при обострении хронического пиелонефрита (ОХП) в урологических стационарах Саратова.

Методы. Исследование проводилось в двух урологических стационарах. Ретроспективно оценивались истории болезней пациентов, находившихся на лечении в 2011 г. с диагнозом «Обострение хронического пиелонефрита». Проанализировано 120 историй болезни, по 60 из каждого стационара. Выбор историй осуществлялся с помощью датчика случайных чисел.

Результаты. В первом стационаре антибактериальные препараты в режиме монотерапии были назначены 3,2 % пациентов, 96,8 % больных получали комбинированную терапию. В качестве монотерапии были предписаны фторхинолоны и карбопенемы — по 1,6 % назначений. При проведении комбинированной терапии использовались две комбинации: цефалоспорины III – IV поколения + аминогликозид (58,4 % предписаний) и цефалоспорины III – IV + аминогликозид + метронидазол (38,4 % назначений). Предпочтение отдавалось парентеральному введению препаратов. При этом необходимо отметить, что ни у одного больного при бактериологическом исследовании не был выявлен возбудитель заболевания. Во втором стационаре антибактериальные препараты в режиме монотерапии были назначены у 90 % пациентов, в виде комбинированной терапии — у 10 % больных. При анализе монотерапии было выяснено, что фторхинолоны были предписаны 41,6 %, цефалоспорины III поколения — 13,4 %, защищенные аминопенициллины — 28,4 %, нефторированные хинолоны — 6,6 % пациентов. При комбинированной терапии назначались три комбинации: цефалоспорины III поколения + фторхинолон (5,2 % предписаний), цефалоспорины III поколения + защищенный аминопенициллин (3,2 %), фторхинолон + защищенный пенициллин (1,6 %). Преобладало пероральное применение препаратов. Бактериологическое исследование было эффективным у 1/3 пациентов. Соглас-

по рекомендациям Европейского урологического общества (2009) при ОХП должны применяться цефалоспорины III – IV поколения, фторхинолоны и аминогликозиды в режиме монотерапии. Предпочтение отдается фторхинолонам. При неэффективности лечения в течение 1 – 3 дней возможно присоединение антибактериальных препаратов других групп. В исследуемых стационарах комбинированная терапия назначалась с первого дня лечения.

Выводы. Терапия ОХП более полно соответствует рекомендациям во втором стационаре. По-видимому, на профиль лечения оказывают существенное влияние стереотипы назначения лекарственных средств, сложившиеся в том или ином лечебном учреждении.

Влияние извлечений из плодов на системную гемодинамику

Т. А. Лысенко, Е. Е. Зацепина, А. В. Сергиенко, А. В. Арлыт, И. А. Саенко, А. М. Куянцева, К. Х. Саркисян, М. Н. Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Цель. Изучение извлечений из плодов на системную гемодинамику в эксперименте.

Методы. Уровень системного артериального давления (САД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли у белых крыс в реальном масштабе времени с использованием компьютерной программы «Биошел» по стандартным методикам согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (под редакцией Р. У. Хабриева, 2005 г.). Извлечения (в виде соков) из плодов аронии черноплодной, апельсина, винограда, грейпфрута, клубники, мандарина, моркови, персика, смородины, тыквы, черники вводили из расчета 1 мл/кг массы тела. Регистрацию САД и ЧСС проводили в течение 120 мин. В качестве препарата сравнения использовали спиртовую настойку боярышника. Всего проведено 11 серий экспериментов по 8 животных в каждой.

Результаты. По результатам экспериментальных исследований выявлено, что извлечение из аронии черноплодной в виде сока оказало наиболее выраженное действие на уровень САД и ЧСС. Так, уровень САД был ниже исходного уровня в среднем на 18 % на 20-й минуте наблюдений, и оставался пониженным до конца регистрации показателя в среднем на 16 %. Уровень ЧСС достоверно не изменялся. Настойка боярышника при введении экспериментальным животным понижала уровень САД на 8 – 10 % и достоверно уменьшала частоту сердечных сокращений на 14 – 18 %.

Выводы. Сок из плодов аронии черноплодной обладает достаточно выраженным гипотензивным эффектом

Влияние производных азотсодержащих гетероциклов на гистологические параметры некоторых органов организма животных

Р. Ю. Лютый¹, Е. Г. Цублова¹, Т. Н. Иванова²

¹Брянский государственный университет им. акад. И. Г. Петровского, Брянск;

²Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва

Цель. Исследовать влияние новых веществ с актопротекторной активностью на изменения гистологических параметров некоторых органов животных в обычных условиях и при воздействии физической нагрузки.

Методы. Опыты проведены на белых нелинейных мышцах-самцах массой 20 – 26 г. Вещества с шифрами ИБХФ- и БТИ-, обладающие актопротекторными свойствами, вводили внутривентриально в эффективной дозе за 1 ч до проведения опыта. Контрольным животным тем же путем и в те же сроки вводили равный объем растворителя. Микрпрепараты готовили из образцов ткани надпочечников, четырехглавой мышцы бедра, центральной части большой доли печени и поперечного разреза сердца. Исследовали парафиновые срезы тканей, фиксированные в 5 % растворе формалина. Окраска гематоксилин-эозином. На препаратах печени и

надпочечников оценивали площади клетки, ядра и цитоплазмы; в печени определяли число клеток на 1 мм². В сердечной мышце оценивали площадь поперечного сечения кардиомиоцитов, в скелетной — толщину волокна. Физическую работоспособность животных моделировали в шестидорожном тредбане. Результаты обрабатывали методами медицинской статистики.

Результаты. Наблюдаемые изменения гистологических параметров свидетельствуют о том, что среди исследованных соединений только ЭБТИ-3 и МАБТИ-1 изменяли интенсивность протекания цитоплазматических процессов в гепатоцитах: первый стимулировал вовлечение в катаболизм гликогена, второй — молочной кислоты. ИБХФ-11 стимулировал деление клеток печени. Изменения гистологических параметров надпочечников наблюдались только на уровне мозгового вещества. При этом во всех условиях опыта происходило уменьшение синтеза катехоламинов под влиянием всех исследованных соединений, кроме ГАБТИ-3, к тому же МАБТИ-1 блокировал поступление гормонов в кровь. Гистологические параметры скелетной мышцы, отличные от контрольных, были зафиксированы только под влиянием ЭАБТИ-1, который способствовал истончению волокна при воздействии нагрузки. Изменению параметров кардиомиоцитов способствовал только МАБТИ-1, причем во всех условиях опыта он способствовал увеличению площади сечения клеток мышцы, что может быть обусловлено гипертрофией митохондрий вследствие повышенной утилизации лактата в энергообмене.

Выводы. Таким образом, исследованные соединения за исключением ГАБТИ-3 изменяют параметры функционирования гепатоцитов и клеток мозгового вещества надпочечников в обычных условиях и после воздействия физической нагрузки. На гистологические параметры кардиомиоцитов влияет только МАБТИ-1 при всех условиях опытов.

Влияние сопутствующей терапии на изменение плазменной концентрации аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца

О. В. Магницкая, Л. А. Смирнова, А. Ф. Рябуха, К. А. Кузнецов, Е. И. Сучков, А. А. Ефимова, Б. Е. Толкачёв

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. ОЦЕНИТЬ изменение концентрации аторвастатина при назначении верапамила SR больным ишемической болезнью сердца (ИБС).

Методы. В исследование включали мужчин 40 – 80 лет, которые находились на стационарном лечении в связи с ИБС и получали терапию аторвастатином (Липримар, Pfizer) на фоне базисной терапии (аспирин, эналаприл, триметазидин). Критерии исключения: атриовентрикулярная блокада II – III степени, АД < 110/70 мм рт.ст., прием β-адреноблокаторов, курение в момент проведения исследования, индекс массы тела ИМТ более 30 кг/м², тяжелая патология печени или почек, декомпенсированный сахарный диабет, сердечная недостаточность ФК III – IV (NYHA), нарушение функции щитовидной железы, необходимость назначения фторхинолонов, макролидов, системных кортикостероидов, диклофенака, кетоконазола. Количественное определение аторвастатина проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе с диодно-матричным детектором (Shimadzu, Япония), колонка Supelcosil LC-18 (5 мкм; 150 × 4,6 мм). В качестве стандарта использовали аторвастатин кальций (LGC, Германия), в качестве внутреннего стандарта — диклофенак натриевую соль (SIGMA, США). Забор образцов крови из кубитальной вены осуществляли непосредственно перед приемом аторвастатина в дозе 20 мг/сут, через 0,44, 2,12, 5 и 12,28 ч исходно и через 7 сут. приема верапамила SR (Изоптин CR, АББОТ) в средней дозе 176 ± 62 мг/сут. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ SPSS 11.0 (критерий Вилкоксона), данные представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты. Средний возраст пациентов, включенных в исследование (n = 15), составил 62,1 ± 10,7 лет, средний индекс массы

тела $26,8 \pm 2,9$ кг/м². На фоне терапии верапамилом SR произошло достоверное ($p < 0,05$) увеличение площади под фармакокинетической кривой АUC аторвастатина на 113 % (с 201,6 (189,6; 208,5) до 457,5 (417,1; 471,6) нг · ч/мл) и максимальной концентрации C_{\max} аторвастатина на 105 % (с 17,1 (15,6; 19,6) до 37,3 (32; 39,6) нг/мл). Объем распределения и плазменный клиренс статистически значимо уменьшились на 56 % (с 200,1 (167,9; 237,4) до 87,0 (73,7; 95,4) л) и 53 % (с 13,9 (13,4; 14,8) до 6,1 (5,9; 6,7) л/ч) соответственно.

Выводы. Назначение верапамила SR (изоптин СР) в средней дозе 176 \pm 62 мг/сут совместно с аторвастатином (липримар) в дозе 20 мг/сут больным ИБС достоверно увеличивает АUC и C_{\max} аторвастатина в 2,2 и 2,1 раза соответственно.

Особенности терапии артериальной гипертензии с сопутствующими хроническими заболеваниями печени в реальных условиях стационара

*Р. Г. Магомедова, Ш. М. Омаров,
М. Г. Атаев, З. Ш. Магомедова,
С. Г. Хархарова, Г. П. Тананакана*

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Махачкала

Цель. Изучение фармакоэпидемиологии лечения артериальной гипертензии (АГ) на фоне хронических заболеваний печени (ХЗП) в реальных условиях стационара.

Методы. Проведен фармакоэпидемиологический анализ данных из 368 историй болезни терапии больных АГ и ХЗП в условиях стационара. Больные по диагнозам были распределены на основную группу с сочетанием АГ и ХЗП (36 больных), а также две контрольные группы больных АГ (226 больных) и ХЗП (46 больных): хронический гепатит (17 случаев) и цирроз печени (29 случаев).

Результаты. Во всех группах больных при лечении АГ и ХЗП наблюдалась полипрагмазия, которая более выражена у больных в старших возрастных группах. Примерно половина больных АГ и ХЗП в условиях стационара получали 8–11 лекарственных средств (ЛС), а пятая часть больных — более 11 ЛС. Доля больных АГ и ХЗП, которым назначали более 8 ЛС, закономерно росла с увеличением возраста пациентов, особенно в возрасте старше 80 лет. В условиях стационара при лечении АГ и ХЗП в половине назначений фигурируют неэффективные ЛС. Больным АГ и ХЗП в стационаре назначались в общей сложности 105 препаратов, из которых 29 % соответствовали жизненно важным, 30 % — необходимым и 42 % — второстепенным ЛС. Предпочтение лечащими врачами при лечении ХЗП отдается витаминам, гепатопротекторам, кардиопротекторам и другим метаболитам. Больным АГ и ХЗП при стационарном лечении были назначены 21 группа ЛС. Блокаторы кальциевых каналов назначались только 36 (16 %) из 226 больных АГ. Предпочтение отдавалось производным дигидропиридина, из них чаще назначался нормодипин (85 %), реже прописывались амлодипин, нифедипин, верапамил. в-Блокаторы назначались всем больным АГ и ХЗП в условиях стационарного лечения. Половине больных был назначен метопролол (53 %), остальным — атенолол, бисопролол и бетаксоллол, карведилол. Всем больным АГ и ХЗП были назначены ингибиторы ангиотензинконвертазы, а блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан и лозартан) встречались реже (2,6 %). Чаще всего назначался лизиноприл (60,3 %), реже периндоприл, эналаприл, фозиноприл. Диуретики встречались в назначениях 92 % больных АГ и ХЗП. При этом в 44–64 % случаев назначался верошпирон, в 13–32 % — фуросемид, в 21 % — индапамид. Из антитромботических ЛС в основном назначались аспирин и гепарин, реже — клопидогрел, варфарин и фенилин.

Выводы. Практически во всех историях болезни стационарного больного наблюдается полипрагмазия. В перечень препаратов для лечения АГ часто включают ЛС, противопоказанные при АГ: инфузионные растворы, противовоспалительные средства.

Репаративное действие пролонгированных глазных капель минерала бишофит

Л. С. Мазанова, Б. Б. Сысуев, И. Ю. Митрофанова

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

Целью данного исследования явилось экспериментальное обоснование ранозаживляющего действия пролонгированных глазных капель бишофита.

Методы. Изучалось репаративное действие глазных капель бишофита, состоящих на 10 % из стандартизированного минерала бишофит и раствора гидроксиэтилцеллюлозы. В качестве препарата сравнения использовали глазные капли «Лакрисифи» фирмы S.I.F.I., Италия. Эффективность действия разработанной формы с бишофитом на процессы регенерации полнослойной кожной раны изучали по методике В. Б. Скопинцева (1992) на 30 белых беспородных крысах. Лечение ран проводили открытым способом, растворы наносили на раны 1 раз в сутки. Динамику раневого процесса оценивали по следующим клиническим показателям: сроки появления грануляции, сокращение площади раневой поверхности и скорость сокращения раны, краевая эпителизация, полная эпителизация. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием встроенных функций программы Excel из пакета Office XP (Microsoft, США) и программы «Stastitica 6.0» (StatSoft, США).

Результаты. При лечении глазами каплями бишофита края ран были умеренно гиперемированы, с незначительным отеком, гнойно-воспалительные явления были менее выражены, чем при лечении глазами каплями «Лакрисифи» и в контрольной группе. У последних отмечали выраженное воспаление вокруг кожного дефекта с отеком окружающих тканей, инфильтрацией, гиперемией. Сокращение площади раны обусловлено, главным образом, ретракцией краев раны и протекало значительно медленнее, чем в опытных группах. В опытных группах скорость сокращения ран была наиболее высокой в первые восемь суток. Однако под влиянием глазных капель бишофита скорость сокращения ран была выше на $20,86 \pm 7,5$ и на $7,86 \pm 5,1$ % относительно интактных животных и животных, получавших глазные капли «Лакрисифи» соответственно. Полная эпителизация кожного дефекта с образованием нежного мягкого рубца наступала быстрее под воздействием пролонгированных глазных капель бишофита (на 15 сут), чем при применении глазных капель «Лакрисифи» (на 22 сут) и в контрольной группе (на 23 сут).

Выводы. Пролонгированные глазные капли бишофита уменьшали развитие отечности и эритемы, ускоряли отторжение струпа, быстрее обеспечивали полную эпителизацию кожного дефекта относительно глазных капель «Лакрисифи» и контрольной группы, что свидетельствует о более выраженном репаративном действии.

Специфическая ноотропная активность тио- и карбоксамидов (–)-цитизина

*Н. С. Макара, С. Ф. Габдрахманова,
Р. Ю. Хисамутдинова, И. П. Цыпышева*

ФГБУН «Институт органической химии» УНЦ РАН, Уфа

Цель. Специфический эффект ноотропных препаратов определяется способностью улучшать процессы обучения и памяти, когнитивные, интеллектуальные функции как у здоровых лиц, так и, в особенности, нарушенные при различных заболеваниях. Целью нашего исследования был скрининг специфической ноотропной активности тио- и карбоксамидов (–)-цитизина (А-36, А-51, А-63, А-85, А-107, И-10, И-1) на модели условная реакция пассивного избегания (УРПИ).

Методы. Метод состоял из двух этапов: обучение навыку и воспроизведение его сохранности. В первый день эксперимента отмечали количество заходов в темный отсек и латентный период первого захода. Воспроизведение навыка УРПИ осуществляли через 24 ч после обучения — регистрировали латентный период первого захода, количество заходов в темный отсек, а также общее время нахождения в темном отсеке. Эксперименты были выпол-

нены на беспородных белых крысах, массой 180–200 г. Исследуемые соединения и препарат сравнения цитизин в дозе 50 мкмоль/кг вводили перорально за 60 мин до обучения, контрольные животные получали дистиллированную воду в эквивалентном объеме.

Результаты. Все исследуемые соединения обладали в разной степени ноотропной активностью: в среднем в 2,5 раза снижали количество заходов в темный отсек при воспроизведении навыка во второй день; достоверно увеличивали латентный период захода в темный отсек по сравнению с первым днем и достоверно снижали время нахождения в темном отсеке во второй день эксперимента более чем на 40 % по сравнению с контролем. Препарат сравнения цитизин не влиял на обучаемость и фиксацию памятного следа у лабораторных животных, превосходя контроль по всем показателям лишь на 6 %. Наиболее выраженный ноотропный эффект отмечается у соединения И-1 — 84 % животных при воспроизведении навыка избегания болевого раздражения хорошо помнят о негативной ситуации и не заходят в темную камеру.

Выводы. В результате скрининга специфической ноотропной активности тио- и карбоксамидов (–)-цитизина был выявлен перспективный образец (И-1) для углубленных фармакологических исследований,

Влияние тио- и карбоксамидов (–)-цитизина на время выживания мышей в условиях нормобарической гипоксии с гилеркапнией

*Н. С. Макара, Ф. С. Зарудий, Т. А. Сапожникова
ФГБУН «Институт органической химии» УНЦ РАН, Уфа*

Гипоксические состояния, возникающие в результате ограничения поступления кислорода в клетку, играют чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности организма. Применение антигипоксантов позволит повысить резистентность клеток к гипоксии. Противогипоксическими свойствами обладают многие ноотропные препараты. Ранее проведенные нами исследования выявили положительное влияние новых производных (–)-цитизина на обучаемость и фиксацию памятного следа. В связи с этим целью нашей работы было изучение противогипоксических свойств тио- и карбоксамидов (–)-цитизина (А-63, А-85, А-107, И-10, И-1).

Противогипоксические свойства изучали на модели нормобарической гипоксии с гилеркапнией («баночная» гипоксия). Регистрировали время выживания (резервное время) животных в условиях гипоксии. Эксперименты выполнялись на беспородных мышцах-самцах массой 14–16 г. Исследуемые соединения и препарат сравнения цитизин в дозе 50 мкмоль/кг вводили перорально за 60 мин до эксперимента.

В условиях экспериментальной нормобарической гипоксии с гилеркапнией продолжительность жизни мышей (контроль) составляет $45,0 \pm 1,65$ мин. Соединения А-63, И-1, И-10 и цитизин не проявили противогипоксической активности, время выживания в условиях гипоксии составило $42,5 \pm 2,86$; $44,1 \pm 2,60$; $45,8 \pm 4,42$; $47,4 \pm 2,5$, соответственно. Применение соединений А-85 и А-107 достоверно увеличивало время выживания мышей в среднем на 20 % и было выше, чем при применении цитизина. Также, в группе мышей, получавших А-85 в 1,5 раз увеличился латентный период до первых признаков гипоксии, по сравнению с контролем.

На модели нормобарической гипоксии с гилеркапнией («баночная» гипоксия) соединения А-85 и А-107 обладают воспроизводимым противогипоксическим действием, увеличивая время выживания животных в среднем в 1,2 раза по сравнению с препаратом сравнения цитизин. Так как, ноотропный эффект в методике условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) при применении А-85 был выше, чем при применении А-107 и составил 74 %, поэтому можно сделать вывод, что новое производное (–)-цитизина соединение А-85 обладает противогипоксической активностью в условиях острой нормобарической гипоксии и выраженным ноотропным действием: улучшает формирование и фиксацию памятного следа.

Выбор методов оценки патологии головного мозга крысы на модели экспериментального субарахноидального кровоизлияния

*И. Е. Макаренко, А. В. Кебряков,
М. С. Зайнчуковский, В. Г. Макаров*

*ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»,
Санкт-Петербург*

Цель. Выбор адекватных методов оценки патологии головного мозга в условиях экспериментального субарахноидального кровоизлияния (subarachnoid Hemorrhage — SAH).

Методы. Работа была выполнена на крысах — самцах линии Wistar. Животные были распределены на следующие экспериментальные группы: 1 — интактная; 2 — ложнооперированная (производился доступ для SAH); 3 — контрольная (формирование SAH); 4 — животные с SAH, получавшие препарат пентоксифиллин. Субарахноидальное кровоизлияние моделировали внутрипросветной перфорацией сосудов головного мозга. Для данных целей использовали мононить нейлона 3.0. Доступ осуществлялся через левую наружную сонную артерию. В качестве методов оценки использовали неврологические, биохимические, гематологические и гистологические параметры.

Результаты. Адекватными методами оценки патологии были признаны: неврологический статус; количество пристеночных, свободных стоек, а также время оцепенения. При оценке выбранных нами гистологических показателей они были признаны малоинформативными. На основании гистологического исследования можно было судить лишь о наличии патологии. При оценке биохимических и гематологических показателей был сделан вывод о возможном использовании определения общего белка на первые сутки в качестве одного из критериев для подтверждения SAH. Другие показатели признаны неинформативными для подтверждения и определения степени выраженности субарахноидальной гематомы

Выводы. Из выбранных нами методов оценки патологии головного мозга адекватными для выявления степени выраженности повреждения при SAH являются: определение неврологического статуса, количества пристеночных и свободных стоек, а также времени оцепенения.

Изучение психотропной активности новых производных фосфорилацетогидразидов

*Е. А. Макарова, И. И. Семина,
Е. В. Шиповская, А. З. Байчурина*

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Цель исследования — сравнительное изучение психотропной активности нового производного фосфорилацетогидразидов и его натриевой соли при однократном и многократном введении экспериментальным животным. Поиск и разработка потенциальных психотропных препаратов в рядах фосфорилированных карбоновых кислот является одним из приоритетных направлений школы казанских фармакологов. Изученные ранее производные фосфорилацетогидразидов с психотропной активностью препараты фосеназид и КАПАХ дали направления для разработки новых веществ в этих рядах.

В данной работе изучали влияние нового производного фосфорилацетогидразида (ФГ) и его натриевой соли (ФГ-Na) на процессы памяти и обучения в условиях модели Т-образный лабиринт, двигательную и исследовательскую активность — в тесте «открытое поле». О воздействии соединений на холинергические структуры судили по продолжительности и интенсивности тремора после введения М-холиномиметика ареколина (25 мг/кг п/к), на серотонинергические структуры — по изменению числа «кивок» головой у мышей, вызванных введением 5-окситриптофана (300 мг/кг п/к). Эксперименты проведены на 360 белых мышцах — самцах массой 20–23 г. Соединения вводили ежедневно внутривенно в дозах, составляющих 1/100 от LD₅₀ однократно и в течение 3 недель. Контрольной группе животных вводили воду для инъекций. Результаты опытов обработаны статистически с вычислением *t*-критерия Стьюдента.

Установлено, что ФГ, как и ФГ-На, обладают стимулирующим влиянием на процессы памяти и обучения в Т-образном лабиринте, уменьшая латентный период поиска пищи как при однократном (соответственно в 2,6 и 3,1 раза ($p < 0,05$)), так и при многократном введении (соответственно в 3,7 и 2,3 раз по сравнению с контролем ($p < 0,05$)). На модели «открытое поле» ФГ и его соль при однократном введении повышают двигательную активность мышей (соответственно в 1,3 и 1,6 раза ($p < 0,05$)), а при многократном, напротив, снижают, уменьшая число пересеченных линий соответственно в 1,5 и 1,2 раза ($p < 0,05$). Исследовательская активность мышей в «открытом поле» снижалась только при многократном введении ФГ-На (в 1,8 раза ($p < 0,05$)). Только ФГ-На проявлял серотонинпозитивное действие, усиливая эффект 5-ОТФ на 36% ($p < 0,05$).

Таким образом, в ходе экспериментов было показано, что ФГ и ФГ-На обладают нейротропным действием, что подтверждает целесообразность дальнейшего сравнительного изучения данных соединений.

Контроль эффективности комбинированной антигипертензивной терапии путем оценки динамики биоэлектрической активности головного мозга и когнитивной функции

Ю. С. Макляков, А. В. Сафроненко, Н. М. Морозов, Л. Е. Хмара, Н. В. Сухорукова, А. В. Криштопа, С. В. Якубенко

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Целью работы явилось оценить у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией (АГ) эффективность оптимизации антигипертензивной терапии с помощью контроля динамики биоэлектрической активности мозга и когнитивной функции.

32 пациента с рефрактерной АГ в возрасте от 50 до 74 лет составили основную группу. У всех больных АГ была 3-й степени 2-й стадии, пациенты имели 4-ю степень риска по стратификации. Оптимизация антигипертензивной терапии заключалась в дополнительном назначении к комбинации ингибитора АПФ (лизиноприл 20 мг) и мочегонного (индапамид 1,5 мг) центрального симпатолитика моксонидина. У всех пациентов осуществляли суточное мониторирование АД, производили запись ЭЭГ и когнитивных вызванных потенциалов (ВП) на момент поступления в клинику и после 12 недель лечения. Всем пациентам было проведено обследование при помощи шкалы оценки когнитивного дефицита (MMSE).

Сравнительный анализ показателей нормированной спектральной мощности (НСМ) фоновой ЭЭГ после лечения, выявил значимые различия практически во всех областях коры в 81,3% ($n = 26$). Уменьшилась амплитуда δ -ритма (мощности составляющей 1 Гц практически во всех отведениях, 2 Гц — в отведениях P_3 , F_4 , T_3 , F_7), снизилась амплитуда частотных составляющих θ -ритма (5 Гц, 6 Гц) в лобной и височной областях головного мозга. Отмечена гиперсинхронизация высокочастотного α -ритма, которая проявлялась в усилении мощности 11 – 12 Гц составляющих и смещении фокуса α -активности в центральные и лобные отделы мозга. Данные изменения были характерны преимущественно для правого полушария. После лечения когерентность увеличивалась во фронтальных и центральных отделах и снижалась в затылочных, происходил рост длиннодистантной θ -коннективности между префронтальной и задней ассоциативной корой. У больных в процессе лечения происходило укорочение латентных периодов N_2 , N_3 и P_2 в отведении F_4 , латентного периода негативного компонента N_2 в отведениях Fp_1 и Fp_2 . Укорочение латентного периода P_{300} происходило в отведениях S_4 и T_3 . Изменение амплитуды α - β - θ - и δ -ритма коррелировало с повышением когнитивного счета.

При лечении больных с рефрактерной АГ с помощью схемы, включающей центральный симпатолитик, наблюдается увеличение амплитуды α -ритма наряду со смещением фокуса α -активности в центральные и лобные отделы мозга, рост межполушарной когерентности ЭЭГ во фронтальных и центральных отделах, степени кооперативного взаимодействия коры мозга с подкорковыми структурами.

Современные этические и государственные аспекты клинических исследований лекарственных средств

Е. В. Макушенко, М. В. Марчук

ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Цель. Повышение уровня национальной безопасности Российской Федерации в рассматриваемой области.

Методы. Исторический.

Результаты. Человек с древних времен, с самой первой ступени эволюционного развития рода *Homo sapiens*, унаследовал от животного мира норму агрессивного поведения. В то же время инстинкт самосохранения требовал создания чудодейственных эликсиров. Но изготовление заветной субстанции без апробации было невозможно. Поэтому эксперимент на себе или другом человеке был решающим шагом к достижению результата. На ранней стадии развития социума не существовало понятия гуманности, не было места этической составляющей. С развитием общества и распространением религиозных ценностей появляются люди с качественно новым уровнем мышления и нравственного восприятия. Они сформировали две полярные точки зрения на ситуацию в области «клинических испытаний». За использование человеческого организма в качестве подопытного материала — Эразистрат (III в. до н.э.), Птолемей (III в. до н.э.) и др. Против испытаний над живым человеком — Цельс (30 г. до н.э. — 45 г. н.э.), А. Везалий (XVI в.) и др. Этот жаркий спор охладили работы Франсуа Мажанди (1783 – 1855) и Клода Бернара (1813 – 1878), которые для анализа действия лекарственных средств стали использовать опыты над животными. На сегодняшний день вопрос о клинических испытаниях над человеком вышел далеко за рамки нормативно-законодательных документов, существующих в современном обществе, и не может регулироваться силами одной лишь Федеральной службы Росздравнадзора. В то время, когда в мире намечился научный прорыв в области геной инженерии, когда тут и там не стихает острая полемика о генно-модифицированных продуктах, когда в научных журналах всего мира появляются публикации о генном оружии, о его возможном использовании на людях.

Выводы. Мы должны говорить о том, что клинические испытания лекарственных средств должны координироваться в рамках Федерального Медико-Биологического Агентства России, в том числе: 1) создание единой номенклатуры лабораторного оборудования; 2) единый государственный подход к химико-аналитическим лабораториям; 3) формирование и развитие лабораторной базы; 4) развитие системы контроля качества; 5) аспекты мониторинга безопасности лекарственных средств; 6) создание базы данных испытуемых; 7) аккредитация лабораторий по мировым стандартам, должны иметь отражение в Федеральной целевой программе «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009 – 2013 годы)».

Характеристика эффектов частичного агониста никотиновых рецепторов цитизина в задаче альтернативного выбора

Г. С. Макшаков, О. А. Драволина, А. Ю. Беспалов, Е. С. Каюкова, М. В. Дорофейкова, Э. Э. Звартау

Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Целью настоящего исследования являлось выявление эффектов цитизина на точность исполнения задачи (внимание) и преждевременные ответы (импульсивность) в задаче альтернативного выбора.

Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Вистар (Рапполово, Санкт-Петербург), которых в ходе экспериментов содержали индивидуально (клетки ТПН, $n = 10$) при ограниченном доступе к комбикорму (12 г/день) в помещениях с контролируемым микроклиматом и освещением. Задаче выбора педали, отмеченной предьявлением условного зрительного стимула (три лампочки по 2,8 Вт) обучали в стандартных камерах Скиннера. Для получения пищевого подкрепления животному было необходимо выждать 5 с до односекундного предьявления зрительного стимула. Нажатия на каждую из двух педалей до появления этого стимула

расценивали как преждевременные и наказывали 5 с паузой, после чего время до появления зрительного стимула отсчитывали заново. Экспериментальная сессия была ограничена 100 попытками (предъявлениями стимула) Длительность сессии не превышала 30 мин.

Было обнаружено, что подкожное введение цитизина (0,3 – 3 мг/кг) за 15 мин до теста не оказывает влияния на число преждевременных ответов и долю правильных ответов (точность исполнения задачи) Однако в дозе 3 мг/кг отмечали значимое снижение числа попыток, пройденных животными за время теста, что может отражать неспецифическое угнетающее действие цитизина на оперантное поведение.

В настоящем исследовании было показано, что цитизин не изменяет уровень внимания животных и не ослабляет степень тормозного контроля. Последнее выгодно отличает цитизин от частичного агониста никотиновых рецепторов варениклина, действие которого характеризуется увеличением уровня импульсивности (Wouda et al., 2011).

Динамика гематологических показателей при применении препаратов эритропозитинов и железа у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе

*Е. В. Малинок, А. М. Возова,
Л. В. Ловцова, А. Л. Барсук*

*Нижегородская государственная медицинская академия,
Нижний Новгород*

Цель. Изучить в динамике уровни гемоглобина и гематокрита у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на хроническом гемодиализе и получающих препараты эритропозитина и железа.

Методы. Обследованы пациенты с терминальной почечной недостаточностью (85 человек), которые получали сеансы гемодиализа 3 раза в неделю в течение всего периода наблюдения, а также рекомбинантный человеческий эритропозитин (Эритростин) внутривенно по 2000 МЕ 2 раза в неделю и железа(III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер) внутривенно по 200 мг 2 раза в неделю. Гематологические показатели исследовали на анализаторе Coulter Ast (США) 1 раз в 3 мес. в течение 9 мес.

Результаты. Исходный уровень гемоглобина был равен $100,7 \pm 1,59$ г/л, гематокрита $29,88 \pm 0,48$ %. Через 3 месяца уровни гемоглобина и гематокрита существенно выросли по сравнению с исходным значением ($106,5 \pm 1,52$ г/л; $p < 0,001$ и $31,98 \pm 0,43$ %; $p < 0,01$ соответственно), еще через 3 мес. уровни гемоглобина и гематокрита продолжили расти, причем как по сравнению с исходным уровнем, так и предыдущим этапом исследования ($115,0 \pm 1,48$ г/л; $p < 0,001$ и $33,4 \pm 0,43$ %; $p < 0,05$ соответственно).

Выводы. Увеличение уровней гемоглобина и гематокрита в динамике периода наблюдения подтверждает эффективность сочетанного применения препаратов эритропозитина и железа у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Кроме того, увеличение изученных показателей может быть связано с лечебным воздействием хронического гемодиализа и снижением уремической интоксикации у обследованной категории пациентов.

Изучение молекулярных механизмов влияния мономерных глюкокортикоидов и их наноразмерных комплексов с полимерами на фибробласты кожи

*П. А. Малкин, А. С. Духанин, Н. Л. Шимановский
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздравсоцразвития РФ, Москва*

Цель. Определение фармако-биохимических особенностей действия на фибробласты мономерных глюкокортикоидов и наноразмерного кортизол-полимерного комплекса.

Методы. Внутриклеточный уровень свободных ионов кальция определяли с помощью флуоресцентного индикатора Fura-2/AM, величину цитоплазматического pH в клетках оценивали с по-

мощью флуоресцентного зонда BCECF/AM. Проллиферативную активность фибробластов оценивали по включению [³H]тимидина, синтез коллагена определяли по включению [³H]пролина.

Результаты. Показано, что ранние этапы апоптоза фибробластов, индуцированного глюкокортикоидами, включают изменение внутриклеточного гомеостаза, которые определяются уменьшением pH цитоплазмы и увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция. Молекулярными мишенями действия глюкокортикоидов являются Na/H-обменник и Ca-каналы плазматических мембран фибробластов. Установлено, что величина внутриклеточного pH может служить ранним дифференциальным маркером апоптотической и некротической форм гибели фибробластов. Впервые установлено, что в терапевтической области концентраций кортизол подавляет кальциевый ответ фибробластов на ангиотензин II (АП) В физиологическом диапазоне концентраций кортизол потенцирует действие АП, его эффект опосредован взаимодействием с мембранными рецепторами минералкортикоидов. Предложен новый подход для изучения молекулярных механизмов ранних, мембранотропных эффектов глюкокортикоидов на клетки-мишени, основанный на использовании наноразмерных глюкокортикоидов. Применение наноразмерного кортизол-полимерного комплекса позволяет избирательно регулировать функциональную активность фибробластов на уровне мембранной рецепторной системы, что открывает новые предпосылки дальнейшей эволюции топических глюкокортикоидов, применяемых в дерматологии, с помощью наноразмерного дизайна оригинальных молекулярных комплексов — разделение терапевтического и побочных эффектов гормонотерапии.

Выводы. Использование наноразмерного кортизол-полимерного комплекса позволило разделить геномные и негеномные механизмы регуляции активности клетки-мишени.

Анализ антибактериальной и противовирусной химиотерапии гриппозных А(Н1N1) пневмоний

Ф. Т. Малыхин

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Ставрополь

Цель. Провести ретроспективный анализ антибактериальной и противовирусной терапии А(Н1N1) пневмоний у больных, госпитализированных в городской пульмонологический стационар за период с декабря 2009 г. по февраль 2010 г.

Методы. Критериями включения в исследование являлись клинические и рентгенологические признаки синдрома инфильтрации легочной ткани и типичные клинические проявления высокопатогенного гриппа (при поступлении в стационар или в анамнезе) У 22 % пациентов наличие гриппа типа А(Н1N1), помимо клинко-эпидемиологических данных, верифицировано методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Из 180 больных с пневмонией в эпидемическом сезоне 2009 – 2010 г. г. 41 пациент (22,7 %) был переведен из краевой инфекционной больницы с диагнозом «грипп, осложненный вторичной бактериальной пневмонией». Всем пациентам в период нахождения в инфекционной больнице до 7-го дня болезни назначались противовирусные препараты (осельтамивир, занамивир, арбидол) в среднетерапевтических дозировках. При появлении первых симптомов пневмонии им, согласно рекомендациям ВОЗ, начата антибиотикотерапия двумя антибактериальными препаратами. Наиболее часто использовались комбинации цефалоспоринов третьего/четвертого поколения с фторхинолонами четвертого поколения (53,7 %), цефалоспоринов с макролидами (41,5 %), препараты из группы карбапенемов применялись в 4,8 %. При тяжелом течении антибиотики вводили внутривенно. В пульмонологическом отделении больным продолжали антибактериальную терапию в том же объеме. Средняя продолжительность курса антибиотикотерапии составляла 10 дней. При наличии синдрома бронхиальной обструкции (60,1 % больных), для борьбы с неэффективным и непродуктивным кашлем пациентам назначались бронхолитики через небулайзер и ингаляционные кортикостероиды. Обструкция дыхательных путей у 80 % пациентов купировалась на 3 сутки от начала данной терапии. Во время нахождения в пульмонологическом отделении большинство больных в респираторной поддержке не нуждались.

Выводы. Таким образом, концептуальные подходы к терапии гриппозных А(Н1N1) пневмоний, прежде всего антибактериальной и противовирусной, за анализируемый период в основном соответствовали действующим методическим документам.

Роль эстрогена в патогенезе хронической боли у крыс

А. А. Малышкин, Е. В. Шекунова, В. А. Кашкин

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

Целью данного исследования было изучить роль эстрадиола в модуляции ноцицептивного ответа, используя две модели хронической боли: боль воспалительного генеза (формалиновый тест) и модель нейропатической (сдавление нерва) боли.

Методы. Нейропатическая боль индуцировалась односторонним сдавлением седалищного нерва Беннетт и Ксие). Механическая гипералгезия (порог одергивания при тестировании электронным анальгезиометром) и холодовая аллодиния (продолжительность поджигания поврежденной лапы на «холодной пластине») оценивались на 28 день после проведения операции. В формалиновый тест формалин (1 % 50 мкл) вводился в подошвенную поверхность задней лапы. Сразу же после введения формалина оценивалось болевое поведение животного (продолжительность подъема и облизывания задней лапы) в течение последующего часа. Хроническое введение эстрадиола (5 мкг на животное) осуществляли путем ежедневных подкожных инъекций. Эксперименты проводились на 3 группах самок — циклирующие самки, овариэктомированные, и овариэктомированные самки с хроническим введением эстрадиола.

Результаты. На модели нейропатической боли овариэктомированные самки были менее чувствительны к механическим и холодовым раздражителям, чем животные в других группах. Чувствительность к холодовому раздражителю была достоверно выше в группе овариэктомированных самок, получавших эстрадиол и циклирующих самок по сравнению с группой, не получавшей эстрадиол. Болевое поведение в формалиновом тесте были разделены на три фазы: фаза I (0 – 6 мин), интерфаза (9 – 18 мин) и фаза II (21 – 60 мин) Во время фазы I, различий между группами не было. Тем не менее, во время интерфазы, продолжительность болевого поведения была достоверно выше в группе циклирующих самок по сравнению с овариэктомированными животными ($P < 0,05$). Во время второй фазы, было выявлено различие между 2 группами овариэктомированных животных: введение эстрадиола увеличивало болевое поведение.

Выводы. Результаты выполненной экспериментальной работы показали, что хроническое введение эстрадиола усиливает механическую и холодовую аллодинию в модели нейропатической боли, а также увеличивает продолжительность болевого поведения во второй фазе формалинового теста у самок крыс линии Вистар.

Прогностическая значимость гиполипидемического эффекта омакора и статинов у больных ИБС с изолированной и сочетанной гиперлипидемией

Г. С. Маль, И. А. Дородных, М. В. Кононенко

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Курск

Цель. Разработка нейросетевой модели прогнозирования гиполипидемического эффекта омакора и статинов 2 поколения при изолированной и сочетанной гиперлипидемии.

Методы. В исследование было включено 85 мужчин в возрасте от 41 до 59 лет с ИБС и первичной гиперхолестеринемией (ГХС) или гипертриглицеридемией (ГТГ) Обследованные пациенты включались в группы с учетом стратификационных признаков (тип ГЛП, функциональный класс стенокардии напряжения, возраст) Для прогнозирования эффективности гиполипидемических препаратов в коррекции ГЛП согласно рандомизации были сформированы группы лиц с фармакологическим вмешательством, сопоставимые между собой по возрасту и стратификационным признакам. Пациенты получали монотерапию омакором (4 г/сут)

или сивмастатином (20 мг/сут) Исследование проводилось рандомизированным, слепым, контролируемым плацебо-тестом, перекрестным методом.

Результаты. При лечении омакором у больных ИБС с сочетанной ГТГ прогнозировался гипотриглицеридемический эффект 21 % у 18,2 % больных. В условиях фармакотерапии сивмастатином у больных ИБС с изолированной ГХС прогнозировался гипохолестеринемический эффект не менее 24 % у 21 % больных, а снижение ХС до 33 % получено у 19 % больных. Но наряду с гипохолестеринемическим эффектом омакора оказывал гипотриглицеридемический эффект, имеющий аналогичную сопоставимую степень проявления у 26 % больных, а снижение ТГ на 32 % прогнозировалось у 29 %.

Выводы. Проведенное исследование показало возможность прогнозирования степени гиполипидемического эффекта у больных ИБС с изолированной или сочетанной ГЛП, что необходимо для практической работы врача. При фармакотерапии ГЛП необходимо быть уверенным в возможности достижения клинического эффекта, наряду с достижением эффективности и экономичности лечения. Разработанные нейросетевые модели прогнозирования гиполипидемического эффекта у больных ИБС с ГЛП обладают точностью прогнозирования, при которой чувствительность и специфичность прогноза составляет не менее 90 %. Информация о прогнозе гиполипидемического эффекта и его вариабельности в зависимости от экзогенных и эндогенных факторов поможет оптимизировать фармакотерапию ИБС, исключая назначение неадекватных средств при соответствующих типах гиперлипидемии.

Поиск 5-НТ_{2A}-антагонистов в ряду производных конденсированных азолов

Д. В. Мальцев¹, Д. С. Яковлев¹, В. А. Анисимова²

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград;

²НИИ физической и органической химии ЮФУ, Ростов-на-Дону

Цель. В данной работе осуществлялся поиск среди производных конденсированных азолов соединений с высокой 5-НТ₂ серотониноблокирующей активностью, а так же изучение 5-НТ₂-антагонистических свойств наиболее активных соединений *in vitro* в широком диапазоне концентраций.

Методы. Было изучено 25 соединений, синтезированных в НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета. Антагонистическая активность по отношению к серотониновым 5-НТ_{2A}-рецепторам исследовалась на модели серотонин-индуцированной активации тромбоцитов кролика методом малоуглового светорассеивания (Э. Ф. Деркачев, 1998) Регистрация данных проводилась с использованием лазерного анализатора частиц «Ласка-1К» (Люмекс™, С.-Пб.) Все вещества исследовались в концентрации 1 мкМ, при экспозиции 2 мин. В качестве препарата сравнения был взят кетансерин. Наиболее активное соединение изучалось в широком диапазоне концентраций, были рассчитаны показатели EC₅₀, pA₂ и pA₁₀. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием критерия Манна – Уитни, а так же метода нелинейного регрессионного анализа.

Результаты. Вещества продемонстрировали различный уровень 5-НТ₂-антагонистической активности. Из 25 изученных соединений, 11 подавляли активацию тромбоцитов от 30 до 60 %. Высокую блокирующую активность, выше 60 %, в отношении серотониновых рецепторов проявили 5 соединений, среди них наибольшую активность продемонстрировало соединение РУ-476. Вещество подавляло 5-НТ_{2A}-опосредованную активацию тромбоцитов на 84,9 ± 4,44 %. При этом EC₅₀ для данного вещества составила 55 нМ. Кетансерин в концентрации 1 мкМ блокировал серотонин на 77,3 ± 4,13 %, EC₅₀ для препарата сравнения составила 43 нМ. Для выявления характера рецепторного взаимодействия были рассчитаны показатели pA₂ и pA₁₀, которые составили 8,6 и 7,3, соответственно. При этом, разница указанных величин свидетельствует о конкурентном типе взаимодействия с рецептором.

Выводы. Таким образом, было установлено, что конденсированные производные азолов проявляют 5-HT_{2A}-антагонистические свойства. Наиболее активным оказалось соединение под шифром РУ-476, продемонстрировавшее конкурентный тип взаимодействия с рецептором.

Терапевтические возможности анксиолитиков при тревожных расстройствах различной структуры

Л. Э. Маметова, О. А. Дорофеева, М. В. Метлина, С. А. Сюняков, Т. С. Сюняков, Г. Г. Незнамов
ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Накапливается все больше данных об ограниченности терапевтического действия анксиолитиков при лечении тревожных расстройств. Наиболее полно оно реализуется при простых по психопатологической структуре проявлениях тревоги и снижается при их усложнении. Целью исследования являлась сравнительная характеристика эффективности бензодиазепина феназепама и производного меркаптобензимидазола афобазола в зависимости от клинической картины тревожных расстройств.

Методы. Проведено рандомизированное исследование феназепама (2 мг/день) (36 больных) и афобазола (30 мг/день) (30 больных) при терапии 66 больных (средний возраст 35,83 ± 10,23) с «Генерализованным тревожным расстройством» (ГТР, F41.1), «Агорафобией с паническим расстройством» (ТФР, F40.01), «Ипохондрическим расстройством» (ИР, F45.2) по МКБ-10. Дизайн исследования включал предварительный плацебо-период (7 дней) и период активного лечения (14 дней) Методы исследования включали шкалы HARS, ASRS Zung, ASRS Spilberger, CGI.

Результаты. При сравнительном исследовании показаны существенные различия терапевтического действия изученных препаратов. В действии феназепама анксиолитический эффект сочетается с гипно-седативными и миорелаксантами свойствами. Спектр действия афобазола характеризовался избирательным анксиолитическим действием со стимулирующим компонентом. Вне зависимости от принципиальных различий свойств препаратов выявилась общая закономерность в виде более высокой эффективности препаратов при ГТР и ТФР и снижения терапевтической при ИР. Не установлено статистических различий в терапевтических результатах при ГТР, ТФР и ИР при сравнении феназепама и афобазола: полная или почти полная ремиссия достигнута у 66,7, 46,7, 26,7 % и у 80, 30 и 10 % пациентов, соответственно. При применении препаратов установлено сходство терапевтической динамики тревоги у исследованных больных по методикам ASRS Zung, ASRS Spilberger при применении. Однако у больных с ГТР отмечены преимущества афобазола в терапевтической эффективности, обусловленные наличием стимулирующего компонента.

Выводы. Подтверждены представления об ограниченности терапевтических возможностей анксиолитиков при тревожных расстройствах вне зависимости от их спектральных особенностей, проявляющиеся в более высокой эффективности при структурно простой тревоге и тревоге, спянной с чувственными фобиями, и ее снижении при усложнении клинической картины за счет избегающего поведения, гетерономных телесных ощущений и сверхценных ипохондрических расстройств.

Исследование механизма антиагрегантного действия производных пирролидона у крыс с хронической гипергликемией

В. И. Мамчур, В. И. Жилюк, А. Э. Левых

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск

Цель. Изучить влияние N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидона и прамирацетама на системную продукцию тромбксана A₂ (TxA₂) у крыс с аллоксан-индуцированной гипергликемией.

Методы. Исследования проведены на 28 белых крысах-самцах линии Вистар массой 250 – 300 г, разделенных на 4 группы: интактные крысы; животные с аллоксановым диабетом (АД, кон-

троль); АД + прамирацетам в дозе 300 мг/кг; АД + N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон в дозе 100 мг/кг. Экспериментальный диабет воспроизводили путем однократного подкожного введения водного раствора аллоксана моногидрата в дозе 150 мг/кг. Исследуемые препараты вводили внутривенно 1 раз в сутки на протяжении 20 дней, начиная с 11 дня после введения аллоксана. Интегральным маркером системной продукции в TxA₂ является 11-дегидро-тромбксан B₂ (11-дегидро-TxB₂), уровень которого определяли на 30-е сутки эксперимента. Концентрацию 11-дегидро-TxB₂ измеряли в моче с помощью конкурентного иммуноферментного анализа, используя тест-набор Correlate EIA™ 11-dehydro-Thromboxane B₂ Enzyme Immunoassay Kit (Assay Designs, США) Полученные результаты стандартизировали в зависимости от концентрационной функции почек и пересчитывали в пг/мг креатинина.

Результаты исследования показали, что формирование хронической гипергликемии сопровождается увеличением системной продукции тромбксана A₂. Так, у крыс с аллоксан-индуцированным диабетом и ассоциированным с ним состоянием гиперагрегации, уровень стабильного метаболита TxA₂ в моче (11-дегидро-TxB₂) увеличивался на 70,6 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой интактных животных. Применение исследуемых средств по-разному оказывало влияние на содержание этого маркера. Так, после 20-дневного введения прамирацетама уровень 11-дегидро-TxB₂ в моче крыс уменьшался на 68,7 % ($p < 0,01$) по отношению к группе животных с гипергликемией. В тоже время применение N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидона не приводило к существенным изменениям содержания данного метаболита.

Выводы. Прамирацетам, но не N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон, угнетает системную продукцию тромбксана A₂, что может играть ключевую роль в механизме антиагрегантного действия данного лекарственного препарата.

Хронофармакологическая эффективность пролонгированных антагонистов кальция при артериальной гипертензии высокого риска

А. В. Манукян¹, Н. Б. Сидоренкова¹, А. Г. Зальцман²

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул;

²НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Барнаул ОАО «РЖД», Барнаул

Цель. Оценить влияние пролонгированных антагонистов кальция на суточный профиль артериального давления (АД) при назначении в различных хронотерапевтических режимах у пациентов с артериальной гипертензией.

Методы. В открытое проспективное исследование включено 120 пациентов с артериальной гипертензией 1 – 2 степени высокого риска (ВНОК, 2008) На фоне 7-дневной отмены лекарственной терапии проводили исходное суточное мониторирование АД (ТМ 2421, «A&D Comrapu», Япония), после чего по принципу «чет – нечет» рандомизировали пациентов на прием в утренние часы (в 08.00) или в вечернее время (в 20.00) нифедипина GITS в дозе 30 мг/сут, исрадипина SRO — 5 мг/сут, верапамила SR — 120 мг/сут, амлодипина — 5 мг/сут. Через 2 недели монотерапии проводили повторное суточное мониторирование АД. Статистический анализ проведен с помощью программы «Statistica 6.0».

Результаты. Применение пролонгированных антагонистов кальция как в утренние, так и в вечерние часы, привело к достоверному снижению средневременных значений АД в дневное и ночное время. При утреннем (08.00) приеме антагонистов кальция суточный ритм систолического и диастолического АД достоверно не изменился. При вечернем (20.00) приеме антагонистов кальция во всех группах достоверно увеличился суточный индекс как систолического, так и диастолического АД. Выявлено также уменьшение количества пациентов с наличием суточного ритма типа «non-dipper» как по систолическому, так и по диастолическому АД в группе нифедипина GITS с 8 (53,3 %) до 5 (33,3 %), $p < 0,05$ и с 6 (40 %) до 3 (20 %), $p < 0,05$, соответственно; в группе исрадипина SRO — с 8 (53,3 %) до 6 (40 %) и с 6 (40 %) до 4 (26,6 %), соответственно; в группе верапамила SR — с 8 (53,3 %) до 4 (26,6 %), $p < 0,05$ и с 7 (46 %) до 4 (26,7 %), $p < 0,05$, соответствен-

но; в группе амлодипина — 8 (53,3 %) до 5 (33,3 %), $p < 0,05$ и с 7 (46,7 %) до 4 (26,7 %), $p < 0,05$, соответственно. Отмечена также нормализация суточного ритма АД типа «night-peacker».

Выводы. У пациентов с суточным ритмом АД типа «dipper» оптимальным временем приема пролонгированных антагонистов кальция следует считать утренние часы. У больных с суточным ритмом АД типа «non-dipper» и «night-peacker» целесообразен вечерний прием препаратов. Выявленные хронофармакологические особенности пролонгированных антагонистов кальция позволяют оптимизировать режим дозирования препаратов и повысить эффективность фармакотерапии больных с артериальной гипертонией высокого риска.

Исследование влияния фрагмента АКТГ15-18 и его аналога АКТГ15-18PGP на уровень тревожности и последствия острого стресса у крыс

Д. М. Манченко¹, А. М. Захаров¹, Н. Ю. Глазова²,
О. В. Долотов², Л. С. Иноземцева², Н. Г. Левицкая²,
Л. А. Андреева², Н. Ф. Мясоедов²

¹Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва;

²Институт молекулярной генетики РАН, Москва

Тетрапептид KKRR, соответствующий фрагменту АКТГ15-18, является самым коротким фрагментом АКТГ, который с высоким сродством связывается с MC2R и не стимулирует продукцию cAMP. Введение пептида KKRR за сутки до стрессогенного воздействия предотвращает стресс-вызванное возрастание уровня кортикостерона крови крыс. Влияние этого пептида на поведение животных не исследовалось. Ранее было показано, что модификация природных пептидов, путем присоединения последовательности PGP, приводит к увеличению длительности и усилению выраженности их эффектов. Целью работы явилось изучение влияния пептида KKRR и его аналога KKRRPGP на уровень тревожности и содержание кортикостерона в крови белых крыс в норме и после острого стрессогенного воздействия.

Работа выполнена на самцах белых нелинейных крыс. Пептиды вводили внутривентриально, KKRR в дозе 250 мкг/кг, KKRRPGP в дозах 50 и 250 мкг/кг. В качестве стрессогенного воздействия использовали неизбежное электро-болевое раздражение. Уровень тревожности животных оценивали в тестах приподнятый крестообразный лабиринт, темная-светлая камера и О-образный лабиринт. Проводили оценку изменения уровня кортикостерона в сыворотке крови крыс до и после стрессогенного воздействия.

Было показано, что KKRR не влияет на поведение животных в норме, в то время как введение KKRRPGP приводит к снижению тревожности крыс в норме. Стрессогенное воздействие вызывало увеличение тревожности животных относительно нестрессированного контроля. Предварительное введение KKRR и его аналога приводило к снижению повышенной тревожности крыс. При этом выраженность эффектов KKRRPGP превышала выраженность эффектов KKRR. Исследованные препараты не влияли на уровень кортикостерона в крови крыс в норме. Введение пептидов снижало стресс-вызванный выброс кортикостерона через 10 мин после окончания стресса. Через 45 мин после стресса содержание кортикостерона у крыс, получавших KKRRPGP в обеих дозах, был значимо ниже, чем в группе стрессированного контроля и в группе крыс, получавших KKRR.

Фрагмент АКТГ15-18 и его аналог АКТГ15-18PGP ослабляют стресс-вызванные изменения поведения животных и гормональную реакцию на стресс, при этом антистрессорные эффекты аналога более выражены, чем эффекты природного прототипа. Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (ГК № П11057), гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ (НШ-2628.2012.4) и РФФИ (грант № 11-04-01329).

Ингибиторы циклооксигеназы и антилейкотриеновые препараты: фармакодинамические и фармакотоксикологические отношения

И. В. Марусов, О. Д. Ягмуров, Ю. Д. Игнатов
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

Цель. Выявление противовоспалительных и антиноцицептивных эффектов блокаторов CysLT1 рецепторов в сравнении с ингибиторами ЦОГ и опеределение протективных свойств CysLT1 блокаторов в отношении гастро- и нефротоксичности ингибиторов ЦОГ в экспериментах на крысах.

Методы. Влияние ингибиторов ЦОГ (диклофенак, лорноксикам, мелоксикам) и CysLT1 блокаторов (монтелукаст и зафирлукаст) на показатели воспаления и боли в тестах hot plate и tail-flick изучали при адьювантном артрите, а также в формалиновом тесте. Противовоспалительный эффект оценивали по степени отека лап, показателям плотной адгезии и скорости роллинга лейкоцитов и проницаемости для Na-флюоресцеина в микрососудах брыжейки. Ульцерогенный эффект аспирина (АСК, 75 и 150 мг/кг) оценивали по площади зон эрозии слизистой желудка. Нефротоксичность ацетаминофена (400 мг/кг) определяли по гистопатологическим показателям с полуколичественной оценкой.

Результаты. Диклофенак, лорноксикам и мелоксикам (4–8 мг/кг) дозозависимо снижали число и длительность болевых реакций в I и II фазе формалинового теста. Монтелукаст и зафирлукаст (5–40 мг/кг) не влияли на показатели боли в I фазе формалинового теста, однако во II фазе уменьшали оба показателя болевой реакции. ED₅₀ по снижению числа и длительности болевой реакции: монтелукаст — 26,5 и 39,6 мг/кг; зафирлукаст — 34,2 и 57,6 мг/кг. Зафирлукаст и монтелукаст (40 мг/кг), а также диклофенак (5 мг/кг) сопоставимо уменьшали отек лап при артрите. Монтелукаст (40 мг/кг) вызывал трехкратное снижение проницаемости микрососудов при артрите, а также на 19 % уменьшал адгезию лейкоцитов, а в дозах 20 и 40 мг/кг увеличивал латентный период реакции в тесте горячей пластины на 57 и 123 % (ED₅₀ 18,0 мг/кг). Зафирлукаст (40 мг/кг) увеличивал на 46 % латентный период болевой реакции в тесте горячей пластины при артрите (ED₅₀ 50,1 мг/кг). Монтелукаст (10–40 мг/кг) дозозависимо снижал ульцерогенное действие АСК (ED₅₀ 17,5 мг/кг), а также уменьшал выраженность вызываемого ацетаминофеном острого тубулярного некроза.

Выводы. CysLT1 блокаторы обладают сопоставимыми с ингибиторами ЦОГ противовоспалительными и антиноцицептивными эффектами на модели адьювантного артрита, а также снижают гастро- и нефротоксичность ингибиторов ЦОГ.

Влияние фуллерена C60 на активность антигипоксантов различного строения

В. В. Марышева, П. Д. Шабанов

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова»
МО РФ, Санкт-Петербург

Фуллерен C60 характеризуется как соединение, легко преодолевающее биологические барьеры, поэтому делаются попытки (и весьма успешные) по его использованию в лекарственных комбинациях для усиления лечебного эффекта. Мы исследовали действие комбинаций антигипоксантов различного строения с фуллереном C60 в модели гиперкапнической гипоксии.

Гипоксию с гиперкапнией исследовали на мышцах-самцах массой 18–20 г в модели «баночной гипоксии». Соединения в виде раствора или тонкой суспензии с твином-20 вводили в/б за 30 мин до гипоксии. Регистрировали время жизни животных. Комбинированные препараты готовили путем растирания в ступке эквивалентных количеств антигипоксанта и фуллерена C60. Изучали амтизол (25 мг/кг), метапрот (50 мг/кг) и препарат тиазолоиндольной структуры ВМ-606 (50 мг/кг). Контрольные животные по-

лучали инъекцию 0,9 % раствора хлорида натрия. Изучали действие лекарственных комбинаций во временной динамике через 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 мин и 24 ч после введения.

ВМ-606 (не растворим в воде) в комбинации с фуллереном через 5 и 15 мин резко увеличивал антигипоксическую активность, почти в 2 раза в сравнении с ВМ-606. Через 30, 45, 60, 90, 120, 240 мин увеличения активности не наблюдали, значения были близки к эффектам ВМ-606. Водорастворимый амтизол в комбинации с фуллереном выявил 3 четких максимума активности — через 5, 30 и 90 мин. Действие амтизола совпало с комбинацией только через 5 мин, затем наблюдали плато и второй максимум активности через 60 мин. Применение амтизола в смеси с фуллереном в первые 4 ч наблюдения повышает биодоступность препарата на 39,3 %. Комбинация 2-этилтиобензимидазола (основание метапрота) с фуллереном значительно увеличивает антигипоксическую активность через 60 мин после введения с 9 до 53 % относительно контроля. При исследовании гидробромида 2-этилтиобензимидазола (метапрота) и его комбинации с фуллереном не обнаружено никаких эффектов. Возможно, в данном случае сказались протонирование имидазольной системы, что ухудшает способность молекулы метапрота к обмену электронами с фуллереном. Исследования показали, что фуллерен сильно влияет на свойства препаратов. Это влияние зависит от природы соединения, промежутка времени от введения лекарственной комбинации до гипоксии.

Таким образом, фуллерен С60 является модулятором активности «аминотиоловых» антигипоксантов различного строения. По обнаруженным эффектам получены патенты РФ № 2431483, 2438971.

Противозематозная активность аминотиоловых антигипоксантов

В. В. Марышева, П. Д. Шабанов

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Цель. Исследовали 8 новых соединений ряда тиазоло[5,4-*b*]индола с различными заместителями в положении 2 (в тиазольном кольце), в положении 7 (в бензольном кольце) и у индольного азота, для которых обнаружена высокая противогипоксическая активность, на наличие защитного действия при отеке легкого, вызванного фосгеном.

Методы. Ингаляционное отравление проводили с использованием стендовой установки для моделирования ингаляционных поражений паробразным токсикантом, разработанной в Институте военной медицины МО РФ. В ходе экспериментов в заправочной камере создавали концентрацию фосгена, равную 1,0 мг/л. Эксперименты проводили на неинбредных мышках самцах массой 18–24 г. Токсический отек легких моделировали путем ингаляции животными фосгена в дозе 4,2 мг · мин/л. Уровень поражения определяли по фактической гибели животных контрольной группы через 24 ч после отравления. Определяли легочной коэффициент (ЛК), по которому судили о степени выраженности отека легких, и выживаемость животных через 24 ч после отравления. Соединения вводили внутрибрюшинно за 30–60 мин до отравления животных (профилактическое действие) в виде суспензии с твином-80 в дозе 25 мг/кг в объеме 0,2 мл или через 20–30 мин после отравления (лечебное действие). Контрольные животные получали инъекцию растворителя. Выборка для каждой дозы препарата составляла 10–12 животных.

Результаты. Все исследованные соединения проявили в разной степени защитные свойства: снижали ЛК, увеличивали выживаемость животных, оказались эффективны при профилактическом и/или лечебном способе введения. По проведенным исследованиям получены 3 патента РФ № 2188824, 2281950, 2281951.

Выводы. Соединения тиазолоиндольного ряда выгодно отличаются от препаратов сравнения — известных антигипоксантов гутимина, амтизола, бемитила (метапрота), которые оказались неактивны в модели токсического отека легких, вызванного фосгеном.

Влияние кемантана на кровоснабжение ишемизированного мозга

Д. В. Масленников, Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Исследование посвящено изучению цереброваскулярной активности кемантана (1-гидроксиадамтан-4-он), обладающего иммуномодулирующим действием и улучшающего кровоснабжение нижних конечностей, оказывая антиагрегационное действие у больных с хроническим окклюзивным (облитерирующим) заболеванием артерий нижних конечностей.

Использована методика регистрации локального кровотока в теменной области коры головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра фирмы Transonic System Inc. (США) Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы BIOPAK (США), соединенным с персональным компьютером. Глобальную преходящую ишемию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40–50 мм рт.ст. методом кровопускания с последующей реинфузией. Для оценки выживаемости животных в условиях гравитационных перегрузок бодрствующих крыс помещали в контейнеры центрифуги в краниокаудальном направлении относительно вектора ускорений (9g в течение 12 мин).

Опыты показали, что кемантан в дозе 100 мг/кг при внутривенном введении у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии вызывает медленно развивающееся увеличение локального мозгового кровотока, которое к 60 минуте достигает максимального значения (76,5 %) и сохраняется выше исходного уровня в течение 90 мин. Уровень артериального давления под влиянием кемантана у крыс в условиях ишемического поражения мозга снижается в среднем на 11 %. Следует отметить, что увеличение кровотока под влиянием препарата обусловлено понижением тонуса сосудов мозга, так как кемантан наряду с увеличением мозгового кровотока понижает уровень артериального давления. На фоне блокады ГАМК_A-рецепторов бикакуллином цереброваскулярный эффект кемантана у крыс с ишемией мозга не проявляется, что свидетельствует о ГАМК-ергическом компоненте в механизме его цереброваскулярного действия. Опыты на бодрствующих крысах в условиях гравитационных перегрузок показали, что в контроле от гравитационных перегрузок погибает 80 % животных, т.е. выживает 20 %. После введения кемантана в дозе 100 мг/кг выживаемость возрастает до 80 %. Следовательно, кемантан и при гравитационных перегрузках проявляет противоишемические свойства.

Выводы. 1. Кемантан усиливает кровоснабжение мозга крыс в условиях глобальной преходящей ишемии, которое не наблюдается на фоне действия бикакуллина. 2. Препарат повышает выживаемость крыс в условиях гравитационных перегрузок.

Оценка биотрансформирующей способности микроорганизмов в отношении афлатоксина В₁

Л. Е. Матросова

ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», Казань

Цель. Оценка биотрансформирующей активности микроорганизмов в отношении одного из наиболее опасных микотоксинов — афлатоксина В₁.

Методы. В опытах использованы микроорганизмы рода *Bacillus* (*B. subtilis* изоляты 93, 99, 2006, 2011), дрожжи — *Candida krusei*-96, *Candida tropicalis*-99 и *Saccharomyces cerevisiae*-2011. Культивирование микроорганизмов проводили в питательной среде, характеризующимся низким содержанием питательных веществ, с внесением через 24 ч раствора афлатоксина В₁ из расчета 6 мг/л. Остаточное количество микотоксина определяли с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Одним из перспективных, экологических и экономичных методов профилактики микотоксикозов (как *in vivo*, так *in vitro*) является биологический, с использованием микроорганизмов, обладающих выраженной обезвреживающей активностью в отношении экотоксикантов. Наилучшая обезвреживающая активность в отношении афлатоксина В₁ была обнаружена у *Bacillus*

subtilis-93, -2011, *Candida krusei*-96, *Saccharomyces cerevisiae*-2011. Процент обезвреживания афлатоксина В₁ через 24 ч составил соответственно 23,3; 24,2; 26,0 и 35,8 % (P? 0,01) *Bacillus subtilis*-99 обезвреживал соответственно 15,1 и 8,4 % афлатоксина. Слабая биотрансформирующая активность (1,7 %) обнаружена у дрожжей *Candida tropicalis*-99.

Выводы. 1. Отобраны штаммы с выраженной обезвреживающей активностью в отношении афлатоксина; 2. Отобранные микроорганизмы представляют интерес для разработки на их основе препаратов для обезвреживания микотоксина.

Результат применения высоких доз симвастатина в раннем периоде ишемического инсульта

Ю. Е. Мельникова¹, А. Л. Хохлов¹, А. Ю. Малыгин²

¹Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль;

²Государственная клиническая больница № 8, Ярославль

Цель. Оценить у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом (ИИ) смертность, частоту повторных сердечно-сосудистых событий, динамику неврологического дефицита и эндотелиальной дисфункции при назначении симвастатина 40 мг/сут в остром периоде болезни.

Методы. В исследование включено 210 пациентов обоего пола, средний возраст — 65,55 ± 8,2 лет, с впервые возникшим ИИ. Выделено две группы наблюдения: I группа — 105 пациентов, получавших стандартное лечение ИИ, группа II — 105 человек, дополнительно получавших 40 мг симвастатина. Период наблюдения — 12 мес. Проводилось комплексное обследование в первые трое суток, на 90-й и 180-й день. Выполняли подсчет клеток десквамированного эндотелия. Оценивали неврологический статус по шкалам MMSE, NIHSS, Скандинавской; динамику уровней общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ).

Результаты. Из включенных в исследование 210 пациентов в конце периода наблюдения смертность среди пациентов I группы была выше, но эти различия не имели статистической значимости (19 умерших в I группе и 16 во II группе) Повторные сердечно-сосудистые события наблюдались в обеих группах и в течение года составили за период наблюдения в I группе 21,9 % (n = 23) и 16,19 % (n = 17) во II группе, p > 0,05. Комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 64 случаях в I группе (60,9 %) и в 49 (46,6 %) во II (p = 0,037) В течении исследования в группе I показатели липидного спектра не менялись. В группе II снижались уровни ОХ, ЛПНП, ТГ уже на 90-е сутки наблюдения с последующим достижением нормальных для больных высокого риска значений к 360-му дню. В группе I наблюдалось достоверное уменьшение количества эндотелиоцитов через 1 и 3 недели лечения, в дальнейшем число их возросло, оставаясь статистически значимо ниже по отношению к исходному уровню; в группе II уменьшение эндотелиоцитов после недели приема симвастатина продолжало выражено регрессировать, составив в конце периода наблюдения 9,59 ± 3,37 против 15,17 ± 3,49 (p < 0,001) Более раннее восстановление когнитивных способностей отмечено у больных, принимающих симвастатин (шкалы MMSE, NIHSS, Скандинавская).

Выводы. При назначении 40 мг симвастатина в острой фазе ИИ наблюдается: отчетливая положительная динамика неврологического статуса; регресс проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия; уменьшение количества повторных сердечнососудистых катастроф.

Влияние гуминовых веществ пелоидов на экскреторную функцию почек в норме и при патологии

Л. Е. Меньших, А. В. Дубищев

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Цель. Выявление и изучение диуретической и электролитовыделительной активности гуминовых веществ пелоидов с анализом механизмов их влияния на клубочково-канальцевый аппарат

почек и возможности нефропротекторного действия при почечной недостаточности.

Методы. Выявление и изучение диуретической и электролитовыделительной активности гуминовых веществ пелоидов с анализом механизмов их влияния на клубочково-канальцевый аппарат почек и возможности нефропротекторного действия при почечной недостаточности.

Результаты. Пелоидопрепараты гуминовых веществ увеличивают почечную экскрецию воды, натрия, креатинина и снижают выделение калия, по активности располагаются в порядке убывания следующим образом: гумат магния, гуминовые кислоты, гиматомелановые кислоты, гумусовые кислоты, фульвокислоты. В хронических экспериментах с моделированием гентамициновой нефропатии установлено, что протекторным эффектом обладают гуминовые кислоты и гумат магния. Это подтверждают и патоморфологические исследования. В острых опытах доказано, что гуминовые кислоты и гумат магния вызывают значительное увеличение клубочковой фильтрации и снижение канальцевой реабсорбции воды и натрия. В модельных опытах на отрезках тонкой кишки и изолированных эритроцитах крыс гуминовые кислоты и гумат магния на фоне гентамицина оказывает стабилизирующее влияние на транспорт натрия от мукозной поверхности к серозной кишечника, а также на диффузию флуоресцентного зонда внутрь эритроцитов; препараты не влияют на межклеточный перенос уранина в кишечном эпителии.

Выводы. Гуминовые кислоты, гумат магния стимулируют почечную экскрецию воды, натрия, креатинина, оказывают нефропротекторное действие при почечной недостаточности за счет увеличения клубочковой фильтрации, нормализации канальцевой реабсорбции, стабилизации клеточных мембран нефроцитов. Препараты обладают калийсберегающим эффектом.

Зависимые от пола эффекты неонатального введения флувоксамина детенышам белых крыс

С. А. Мерчиева¹, М. А. Володина¹, Е. А. Себенцова², Д. М. Манченко¹, Н. Г. Левицкая², А. А. Каменский¹

¹Московский государственный университет

им. М. В. Ломоносова, Москва;

²ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) — группа фармакологических препаратов для лечения и профилактики депрессий. Препараты этой группы назначаются при лечении депрессивных расстройств у беременных и кормящих женщин. Однако последствия перинатального воздействия SSRI недостаточно изучены. Целью представленной работы явилось изучение эффектов хронического неонатального введения селективного ингибитора обратного захвата серотонина флувоксамина детенышам белых крыс.

Работа выполнена на детенышах белых беспородных крыс обоего пола. Каждый выводок крысят делили на 2 группы. Половине крысят с 1-го по 14-й день жизни ежедневно внутривенно вводили водный раствор флувоксамина (ФА) в дозе 10 мг/кг в объеме 2 мл/кг. Остальные животные получали ежедневные инъекции растворителя в аналогичном объеме. У крысят ежедневно регистрировали изменение массы тела и возраст открытия глаз. В возрасте 30 дней оценивали поведение животных в тесте открытое поле.

Было показано, что введение ФА приводит к достоверному снижению возраста открытия глаз у крысят. Этот эффект был отмечен как у самцов, так и у самок крыс, т.е. не зависел от пола животных. Кроме того, у самцов крыс, получавших ФА, отмечалось замедление соматического роста. Значимое снижение массы тела крыс относительно контрольных значений наблюдалось с 6-го по 19-й день жизни крыс. При этом масса тела самок, получавших инъекции ФА, значимо от контроля не отличалась. Оценка параметров поведения крыс в тесте открытое поле показала, что введение ФА приводит в дальнейшем к увеличению уровня тревожности и снижению исследовательской активности у самок крыс, но не влияет на поведение самцов в данном тесте.

Хроническое неонатальное введение ФА влияет на физическое развитие и вызывает увеличение уровня тревожности и снижение исследовательской активности детенышей белых крыс. Эффекты

препарата зависят от пола животных. Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг. (ГК № П1057), Гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ (НШ-2628.2012.4) и РФФИ (грант № 11-04-01329).

Применение математического моделирования для анализа клинических данных и предсказания фармакодинамики ингибитора FAAH как перспективного анальгетика

Е. Метелкин¹, N. Benson²

¹Институт системной биологии СПб

(Московское отделение), Москва;

²Pfizer Global Research and Development, Sandwich, UK

Fatty acid amide hydrolase (FAAH) — интегральный мембранный фермент, гидролизующий амидированные липиды, в том числе и анандамид, являющийся естественным каннабиноидом, вырабатывающийся в норме у человека. На модельных животных ранее было показано, что инактивация FAAH приводит к увеличению концентрации анандамида, и как следствие, к анальгетическим и противовоспалительным эффектам. Многие фармацевтические компании разработали ряд молекул-ингибиторов FAAH для использования их в качестве возможных кандидатов на анальгетик нового поколения. Целью данной работы была теоретическая оценка и предсказание эффективности подобного препарата до проведения масштабных клинических испытаний.

Для решения поставленной задачи была создана математическая модель, описывающая ФК/ФД ингибитора FAAH. Модель описывала как процессы синтеза и дегградации FAAH, анандамида и сопутствующих этаноламидов (биомаркеров), так и процессы распределения метаболитов и лекарства в организме человека. Для создания такой масштабной модели были использованы как широко используемые методы ВРПК и РК/PD моделирования, так и элементы системной биологии. Основой для верификации модели послужили данные доклинических испытаний и клинических испытаний первой фазы препарата PF-04457845 (Pfizer).

Используя модель можно теоретически оценивать концентрации метаболитов и лекарства, активности ферментов как в крови, так и в органах при любых дозировках препарата PF-04457845. При анализе ФК/ФД данных было показано, что по-видимому, существует фермент, способный гидролизовать анандамид, однако не ингибируемый PF-04457845, что ограничивает эффективность разрабатываемого препарата как анальгетика. Анализ литературы показал, что этим неизвестным ферментом, по-видимому, является NAAA, активность которого при физиологических концентрациях анандамида незначительна, однако оказывается большой при увеличении концентрации последнего. Вычисления показали, что получаемой концентрации анандамида, по-видимому, будет недостаточно для достижения терапевтического эффекта. Для повышения терапевтического эффекта предложено использовать ингибиторы NAAA совместно с ингибиторами FAAH, либо рассмотреть возможность ингибирования ферментов, участвующих в катаболизме 2AG.

Математическое моделирование позволило предварительно оценить эффективность лекарственного препарата и оправданность проведения масштабных клинических испытаний, а также предложить пути повышения эффективности анальгетиков, опосредованных эндоканнабиноидной системой.

Кардиотоническая активность перспективных тиапанилурацилов и тиапанилбензимидазолов

С. А. Мещерякова, Д. А. Мунасипова,

В. А. Катаев, Л. Ф. Хасанова

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Уфа

Длительное время кардиотоники гликозидной и адренергической природы оставались единственными лекарственными средствами, применяемыми для лечения различных форм сердечной недостаточности. Однако, использование данных лекарственных

средств ограничивается значительным количеством побочных эффектов и противопоказаний. В этой связи в последние годы началась поиск новых синтетических кардиотонических препаратов.

По имеющимся данным, одним из главных звеньев в биохимическом механизме действия кардиотонических препаратов является ингибирование фосфодиэстеразы (III), ведущее к увеличению поступления в клетки ионов Ca^{2+} . Кардиотоническая активность новых производных тиапанилурацилов и тиапанилнитробензимидазолов исследована спектрофотометрическим методом, предложенным И. С. Чекманом и соавторами. Суть метода — отбор биологически активных веществ путем установления наличия комплексообразования с катионами кальция. Для получения комплексов изучаемых соединений использовали водные растворы физиологически активного вещества (ФА) молярной концентрации $C = 0,001$ моль/л, кальция хлорида $C = 0,1$ моль/л и калия хлорида $C = 1,0$ моль/л для постоянства ионной силы. Показание оптической плотности растворов с разными соотношениями ФА и кальция хлорида были сняты на максимумах поглощения исследуемых соединений. Исходя из полученных данных, отклонение величин оптической плотности растворов реагентов от аддитивной свидетельствует об образовании комплекса. Средние величины оптической плотности образующихся комплексов с катионами кальция использовали для расчета констант устойчивости по методу Накагуры. В соответствии с данными авторов величина константы устойчивости образующихся комплексов исследуемых соединений с ионами кальция при превышении 100 г/моль свидетельствует о наличии кардиотонической активности.

Анализ результатов свидетельствует о наличии инотропного действия у 2-замещенных тиапанилнитробензимидазола и 5-замещенных тиапанилурацила ($K_{уст} = 100 - 600$ г/моль) Установлено, что калиевая соль 2-[5(6)-нитро-1-(тиапанил-3)-бензимидазоллил-2-тио]уксусной кислоты обладает кардиотонической активностью на уровне препарата строфантин К ($K_{уст} = 620$ г/моль), несколько уступает добутамину ($K_{уст} = 775$ г/моль), и превосходит дигоксин ($K_{уст} = 567$ г/моль) и дофамин ($K_{уст} = 340$ г/моль).

Таким образом, в результате проведенных исследований подтверждена перспективность дальнейшего изучения кардиотонической активности нового класса биологически активных веществ — тиапанилпроизводных бензимидазола и урацила.

Современные подходы к разработке препаратов для лечения цереброваскулярных расстройств

Р. С. Мирзоян

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Проблема поиска новых подходов и средств лечения цереброваскулярных расстройств ишемической природы продолжает оставаться приоритетным направлением современной фармакологии, ввиду недостаточной эффективности используемых лекарственных средств. Особое значение приобретают исследования, посвященные фармакологии сосудистой патологии мозга и сердца, так как при этом смертность больных по сравнению с одним инсультом возрастает в 2 – 4 раза. Исследование посвящено сравнительному изучению влияния афобазола, мексидола, конъюгатов ГАМК с арахидоновой кислотой и ГАМК с докозагексаеноилдофамином, а также нимодипина на мозговое кровообращение в условиях раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

Методы. Регистрацию локального мозгового кровотока в тенной области коры головного мозга крыс производили с помощью лазерного доплеровского флоуметра фирмы Transonic System Inc. (США) Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы ВЮРАК (США), соединенным с персональным компьютером.

Результаты. Цереброваскулярная активность исследуемых веществ изучалась у крыс интактных, перенесших глобальную преходящую ишемию головного мозга, экспериментальный инфаркт миокарда и сочетанную сосудистую патологию мозга и сердца. Показано, что афобазол усиливает мозговой кровоток у крыс и с ишемией мозга и экспериментальным инфарктом мио-

карда, однако, при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца цереброваскулярный эффект афобазола значительно возрастает. Мексидол увеличивает кровоснабжение мозга только при сосудистой патологии мозга и сочетанных расстройствах кровоснабжения сердца и мозга. Конъюгаты ГАМК с арахидоновой кислотой и ГАМК с докозагексаеноилдофамином проявляют цереброваскулярную активность только при раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. В отличие от исследованных ГАМК-миметиков, нимодипин усиливает кровоток в мозге крыс интактных и перенесших ишемию мозга, в меньшей степени влияет на кровоток животных в условиях экспериментального инфаркта миокарда и не проявляет цереброваскулярной активности у крыс при сочетанной сосудистой патологии.

Выводы. 1. Выявлены существенные различия в цереброваскулярных эффектах известных препаратов и новых соединений при раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. 2. ГАМК-миметики, в отличие от нимодипина, проявляют наиболее выраженную цереброваскулярную активность в условиях экспериментальной сосудистой патологии мозга и сердца.

Морфологическая оценка кардиопротективного действия афобазола на модели острой и хронической ишемии миокарда у крыс

И. А. Мирошкина

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН создан и фармакологически изучен анксиолитик афобазол, который также обладает нейро- и кардиопротективной активностью. Цель работы — оценка при помощи световой микроскопии кардиопротективных эффектов афобазола.

Инфаркт миокарда (ИМ) воспроизводили по Сельве. Афобазол (10 мг/кг/сут, в/б) животным 1-й группы вводили 7 дней, начиная с дня операции, а 2-й группы — с 14-го по 28-й день от момента операции. В контроле крысы по аналогичной схеме получали физ. р-р. После последнего введения препарата крыс забивали, сердца окрашивали галлоцианином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

В 1-й серии экспериментов показано, что гистологическая картина миокарда характерна для подострого периода ИМ. Очаг поражения занимает 4,14 % от общей площади поперечного сечения сердца. Сердца леченых крыс, в отличие от контрольных, характеризуются высокой интенсивностью пролиферационных процессов, о чем, в частности, свидетельствует статистически значимое ($P < 0,001$) увеличение ядер кардиомиоцитов (КМ), локализованных в перинфарктной зоне (ПЗ) миокарда. У леченых животных площадь ИМ была статистически значимо ($P = 0,0266$) меньше, чем в контроле (соответственно 1,52 и 4,14 %). Не менее важно, что терапия афобазолом статистически значимо препятствует постинфарктному ремоделированию левого желудочка, например, полость левого желудочка крыс, получавших афобазол, на 21,5 % меньше, чем в контроле ($P = 0,0477$). У контрольных крыс 2-й группы наиболее выраженные гистологические изменения выявлены в ПЗ миокарда, в которой преобладали процессы некролиза, о чем свидетельствует выраженная метахромазия, потеря КМ поперечной исчерченности и кариолизис. У леченых крыс метахромазия в ПЗ менее выражена, явления некролиза незначительны, большинство КМ имеют выраженную поперечную исчерченность, а их ядра хорошо различимы. Если у контрольных животных количество сосудов в ПЗ незначительно, то у леченых она хорошо васкуляризирована.

Афобазол в условиях как острой, так и хронической ишемии миокарда проявляет значительную кардиопротективную активность, которая наиболее выражена в ПЗ, где в отличие от контроля преобладают репаративные процессы, что, по-видимому, и ведет к уменьшению площади очага некроза и препятствует постишемическому ремоделированию сердца.

Противовоспалительное действие офтальмологического спрея бишофита с кислотой глицирризиновой

И. Ю. Митрофанова, Л. С. Мазанова, Б. Б. Сысуйев

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Целью данного исследования явилось экспериментальное обоснование противовоспалительного действия офтальмологического спрея бишофита с кислотой глицирризиновой.

Методы. Изучалось противовоспалительное действие офтальмологического спрея, состоящего на 10 % из стандартизованного минерала бишофит и кислоты глицирризиновой. Опыты проводились на 30 белых беспородных крысах массой 220 – 260 г. Отек лапки крысы вызывали субплантарным введением 0,1 мл 0,5 % раствора гистамина (ООО «Биохемика», Россия). В качестве препарата сравнения использовали глазные капли «Лакрисифи» фирмы S.I.F.I., Италия. Изучаемый препарат и препарат сравнения наносили сразу после введения флогогенного агента, процедуру повторяли через 15, 30, 45 мин, 1 и 3 ч. Величину отека лапки крысы определяли волнометрическим методом через 15, 30, 45 мин, 1 и 3 ч. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием встроенных функций программы Excel из пакета Office XP (Microsoft, США) и программы «Stastitica 6.0» (StatSoft, США).

Результаты. Группа контрольных животных характеризовалась стремительным развитием отека, выраженность которого сохранялась на протяжении трех часов с достижением максимального значения ($71,9 \pm 4,10$ мм) через 30 мин, после чего наблюдалось постепенное снижение отека, через 24 ч объем лапки незначительно превышал исходные значения. Применение глазных капель «Лакрисифи» сопровождалось более выраженным снижением отека конечности: отек лапки достоверно уменьшался через 30 мин, 1 и 3 ч на 2,2, 12 и 12,7 % по сравнению с исходными по группе значениями. Офтальмологический спрей бишофита с кислотой глицирризиновой обеспечивал постепенное уменьшение гистаминового отека лапки крыс: через 30 мин на 5,6 %, через 1 ч на 10,9 % и через 3 ч на 19,6 % по сравнению с исходными по группе изменениями. При этом, степень выраженности отека в данной группе животных была среднее в 1,3 – 2 раза ниже относительно группы контрольных крыс. Через 24 ч во всех экспериментальных группах объем лапки незначительно превышал ее объем в исходном состоянии.

Выводы. Установлено, что офтальмологический спрей бишофита с кислотой глицирризиновой оказывает выраженное местное противовоспалительное и антиэкссудативное действие, превосходящее по своей активности глазные капли «Лакрисифи» практически в 2 раза.

Сравнительное изучение влияния тетриндола и сибутрамина (меридиа) на динамику массы тела крыс

В. В. Михеев, П. Д. Шабанов

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Цель. Изучали влияние тетриндола и сибутрамина на динамику массы тела у крыс.

Методы. Эксперименты выполнены на 40 крысах самцах в возрасте 3 – 4 мес. Животных содержали в условиях искусственного освещения в помещении с постоянной температурой воздуха, со свободным доступом к воде и пище — стандартному гранулированному комбикорму. Вещества вводили внутрибрюшинно в объеме 0,5 мл на 100 г массы животного непосредственно после взвешивания. Контрольные особи получали такое же количество изотонического раствора хлорида натрия. Для фармакологического анализа использовали препараты сибутрамин (меридиа) и тетриндол, которые вводили ежедневно в утренние часы в дозе 5 мг/кг массы в течение 12 дней. Также ежедневно производили взвешивание животных.

Результаты. Оба препарата (тетриндол и сибутрамин) проявляют сходное действие, тормозя прибавление массы животных. Наиболее ярко это проявлялось в течение первых 5 дней после

ведения препаратов. В дальнейшем в группе крыс, получавших меридиа, с 7-го дня введения наблюдали постепенное выравнивание массы тела. В группе животных, получавших тетриндол, этого не происходило. Следует отметить, что контрольные крысы за этот период активно прибавляли в весе и за 12 дней исследования прибавили в среднем 8–11 %. Таким образом, оба исследованных препарата в дозе 5 мг/кг проявляют сходный эффект, умеренно тормозя прибавку массы тела крыс. Различия в действии препаратов имеются и состоят в том, что на фоне применения тетриндола снижение массы тела более стабильно, нежели при введении меридиа. Однако эти данные следует рассматривать как пилотные (предварительные). Они, без сомнения, нуждаются в подтверждении на большем числе животных. Второе обстоятельство, на которое следует обратить внимание, это вероятность восстановления исходной массы тела после отмены препарата. Эти моменты должны быть обязательно изучены в дальнейшем.

Выводы. 1. Тетриндол и сибутрамин (меридиа) в дозе 5 мг/кг внутрибрюшинно проявляют сходный эффект, тормозя прибавку массы тела у крыс в течение всего периода введения препаратов. 2. Эффект тетриндола несколько более выражен в сравнении с действием сибутрамина (меридиа), что проявляется более медленным восстановлением массы тела животных в период введения препарата.

Изучение влияния супердезинтегрантов на распадаемость таблеток кемантана

А. С. Михеева, Е. В. Блынская

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить влияние супердезинтегрантов на распадаемость таблеток кемантана, в зависимости от используемой марки дезинтегранта и его количества в таблеточной массе.

Методы. Тест на распадаемость проводили для таблеток кемантана, с заданным составом, в котором изменяли количество и марку дезинтегрантов. Кемантан — 1-гидроксиадамantan-4-он, синтезирован на базе ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова». В качестве дезинтегрантов использовали: Explosol® — крахмал натрия гликолят производства Blanver, Polyplasdon XL — поперечносшитый поливинилпирролидон, производства ISP, Starch 1500 — частично прежелатинизированный кукурузный крахмал, производства Colorcon, Solutab- кроскармеллоза натрия NF, производитель Blanver. Тест проводили на приборе (качающаяся корзинка) Pharma test, при температуре 37 °С.

Результаты. Таблетки кемантана прессовали на гидравлическом прессе (ВНИР ПРГ) при давлении прессования 5,12 кН. Дезинтегранты вводили в количестве 0,5, 1,5, 4,5 % от массы таблетки. При увеличении количества дезинтегранта у всех экспериментальных образцов таблеток кемантана наблюдали уменьшение времени распадаемости. Время распадаемости таблеток кемантана, содержащих Polyplasdon XL в количестве 4,5 %, составило 8,88 мин, таблеток с 4,5 % Solutab — 9,13 мин, Explosol 9,83 мин, Starch 1500 11,28 мин.

Выводы. Все экспериментальные образцы отвечали требованиям фармакопеи и распадались менее чем за 15 мин. Лучшие результаты показал Polyplasdon XL, следовательно, можно сделать вывод о целесообразности использования данного дезинтегранта в дальнейших разработках состава таблеток кемантана.

Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств, рекомендуемых для вторичной профилактики инфаркта мозга в стационарах различного типа

Н. В. Михеева, О. В. Решетько

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ, Саратов

Цель. Провести фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств (ЛС), применяемых для вторичной профилак-

тики инфаркта головного мозга (ИГМ), в 2009–2010 гг., в двух стационарах г. Саратова: в клинической больнице (КБ) и муниципальной больнице (МБ).

Методы. Проведено фармакоэпидемиологическое исследование, основанное на анализе историй болезней пациентов с диагнозом ИГМ, поступивших в неврологические отделения КБ и МБ г. Саратова в 2009–2010 гг. Частоту применения ЛС оценивали по основным фармакологическим группам.

Результаты. Проанализировано 304 историй болезней. Средний возраст больных превышал 55 лет. Согласно рекомендациям АНА/АSА 2006 г., ЕSО 2008 г. у всех пациентов необходим контроль факторов риска. Рекомендуется снижение уровня АД и прием антитромботической терапии, а также статинов для снижения риска сосудистых событий. Реально в 2009–2010 гг. врачами МБ при выписке было рекомендовано регулярное измерение АД 37,3 % больных, диета — 23,3 %, ЛФК — 55,3 %. Антигипертензивная терапия назначалась в 93,3 %, антитромботическая — в 74,7 %, антигиперлипидемическая — в 16,7 %, витамины и антиоксиданты — в 59,3 %, ноотропы — в 96,7 %, метаболическая и вазоактивная терапия — в 59,3 % случаев. В КБ рекомендовались: контроль АД — в 26 % случаев, диета — в 1,3 % и ЛФК — в 5,8 %. Антигипертензивная, антитромботическая и антигиперлипидемическая терапия были назначены 94,8, 88,3 и 23,4 % больных соответственно, ноотропы — 79,9 %, витамины и антиоксиданты — 14,3 %, метаболическая и вазоактивная терапия — 56,5 % пациентов. При выписке из стационара на одного больного в МБ приходилось 4,27 ± 0,58 назначенных ЛС (с доказанной эффективностью, А — 2,83 ± 0,44) В КБ — 4,6 ± 1,3 ЛС (с доказанной эффективностью, А — 2,1 ± 0,6). Достоверных различий в количестве ЛС, получаемых одним больным при выписке, в том числе ЛС с доказанной эффективностью, из МБ и КБ, не выявлено.

Выводы. Проводимая в стационарах вторичная профилактика ИГМ не вполне соответствует международным рекомендациям по терапии данной патологии. Контроль АД, диета, ЛФК/массаж достоверно чаще рекомендовались при выписке из МБ ($p < 0,05$). В КБ несколько чаще назначались ЛС с доказанной эффективностью (антиагреганты, статины), реже назначалась терапия витаминами, антиоксидантами, ноотропами. Таким образом, уровень назначения эффективных ЛС профилактики повторного ИГМ остается недостаточным, поэтому в целом проблеме профилактики инсульта следует признать как нерешенную.

Региональные особенности чувствительности к антимикробным препаратам возбудителей пневмонии

А. И. Мокерова, А. Х. Чернышева,

Д. Ш. Дубина, И. С. Куликова

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Астрахань

Цель. Изучение региональных особенностей чувствительности возбудителей к антимикробным лекарственным средствам помогут в решении вопроса о выборе адекватных препаратов.

Методы. Работа выполнена в рамках реализации Гранта Президента РФ Д. А. Медведева по государственной поддержке молодых ученых кандидатов наук за проект «Разработка алгоритма лечения внебольничных инфекций дыхательных путей» (МК-6735.2012.7) Была проанализирована документация областной баклаборатории по посевам мокроты больных пневмонией за отчетный период 2010–2011 г.

Результаты. При анализе данных баклаборатории за 2010 г., было установлено, что в 48,8 % случаев высевался *Streptococcus agalactiae*, в 17,5 % — *Streptococcus pneumoniae*, в 15 % — *Staphylococcus aureus*, в 13,7 % — *Klebsiella*, в 2,5 % — *Streptococcus pyogenes*, в 1,2 % — *Streptococcus anginosus*. В ходе проведения анализов на чувствительность возбудителей к антибактериальным препаратам, выявлено, что *Str. agalactiae*, *Str. pneumoniae*, *St. aureus*, *Klebsiella* наиболее чувствительны в отношении β-лактамонов антибиотиков (цефалоспорины, карбопенемы), фторхинолонов; *Str. anginosus* — фторхинолонов; *Str. pyogenes* — фторхинолонов. В результате исследований за 2011 год было установлено, что в 33,9 % бактериологических исследований высевался *Str. pneumo-*

nia, в 25,4 % — *Str. agalactiae*, в 13,6 % — *St. aureus*, в 10,2 % — *Klebsiella*, в 8,5 % — *Str. pyogeni*, в 1,7 % — *St. epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Str. anginosus*. В отношении антибактериальных препаратов *Str. pneumonia* наиболее чувствителен в отношении β -лактамовых антибиотиков (цефалоспорины, карбопены), фторхинолонов и прочие (амикацин, фузидин); *Str. agalactiae* — β -лактамы антибиотиков (цефалоспорины, карбопены, пенициллины), фторхинолоны, аминогликозиды; *St. aureus* — цефалоспорины, карбопены, фторхинолоны, аминогликозиды; *Klebsiella* — цефалоспорины, карбопены, аминогликозиды; *Str. pyogeni* — карбопены, аминогликозиды; *Enterococcus faecium* — цефалоспорины.

Выводы. Выявлена тенденция изменения структуры возбудителей пневмонии в 2010–2011 гг. при этом сохранилась чувствительность возбудителей к антибактериальным препаратам.

Синтез новых производных пирроло[1,2-а][1,4]-диазепинов и исследование их антидепрессивной и анксиолитической активности

Г. В. Мокров, В. А. Посева

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН было показано, что некоторые производные 1,2-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-3(4Н)-онов (ДПП) обладают выраженной анксиолитической активностью. Целью настоящей работы явилась разработка метода синтеза и изучение анксиолитической и антидепрессивной активности 1,2,4,5-тетрагидро-3Н-пирроло[1,2-а][1,4]-диазепин-3-онов (ТПД), которые с одной стороны являются ближайшими аналогами ДПП, а с другой — сходны по своей структуре с некоторыми бензодиазепиновыми транквилизаторами.

Методы. Для получения целевых ТПД использовались методы классического органического синтеза. Биологические исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах. Антидепрессивную активность соединений изучали с помощью модели вынужденного плавания у крыс (по методикам Номура и Порсолта) с использованием в качестве препарата сравнения amitriptилина. Анксиолитическую активность изучали в тесте конфликтной ситуации по Фогелю. Сравнение проводили с дневным транквилизатором медазепамом.

Результаты. Был разработан новый удобный метод синтеза ТПД на основе широкодоступных фурфурола, 3-аминопропионовой кислоты и первичных аминов. Антидепрессивная и анксиолитическая активность полученных веществ изучалась в дозах 7 мкмоль/кг (1,1–2,2 мг/кг) Установлено, что в тесте Номура при использовании ТПД, содержащих в качестве заместителей метильную, гидроксиметильную или фенетильную группу, число оборотов колес достоверно увеличивалось по сравнению с контрольной группой. Максимальный эффект, превышающий эффект amitriptилина в дозе 10 мг/кг, отмечен у гидроксиметил- и фенетилзамещенных соединений. Исследованные вещества проявляли также высокую эффективность в тесте вынужденного плавания у крыс по методике Порсолта. Было установлено, что соединения, содержащие метильный, гидроксиметильный и арилэтильные заместители достоверно уменьшают время неподвижности крыс по сравнению с контрольной группой. Исследование анксиолитической активности ТПД показало, что метил- и 3,4-диметоксифенетилзамещенные соединения обладают выраженным анксиолитическим эффектом, превышающим эффект медазепама в дозе 10 мг/кг.

Выводы. Синтезирован ряд новых производных ТПД. Фармакологические исследования выявили выраженный антидепрессивный эффект у четырех соединений. При этом эффект фенетилзамещенного соединения по дозе и по действию превышает эффект amitriptилина в методике Номура. Установлено, что метил- и 3,4-диметоксифенетилзамещенные производные ТПД проявляют анксиолитический эффект, превышающий по дозе эффект медазепама.

Коррекция нефротоксического действия антибиотиков препаратами системной энзимотерапии

И. И. Мунина, О. В. Самокрутова, Н. А. ДодONOва

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Цель. Изучение возможности нефропротекции вобэнзимом и коррекции токсического влияния амфотерицина Б и гентамицина на почки

Методы. Опыты проводились на белых крысах массой 180–220 г. Модели токсической почки создавались внутримышечным введением 5 мл 4 % раствора гентамицина (1,0/кг массы) и внутрибрюшинным введением амфотерицина Б в дозе 1000 ЕД/кг массы тела. Вобэнзим вводился внутривенно в дозе 150 мг/кг 1 раз в день, начиная с первых 48 часов развития почечной, в течение 7 дней параллельно с введением антибиотиков. И контрольным, и опытным животным вводилась 2 % водная нагрузка (от массы тела) Экскреторная функция почек оценивалась по изменению диуреза, салуреза, белка и креатинина в моче, а также креатинина в крови.

Результаты. При развитии почечной недостаточности под действием гентамицина и амфотерицина Б содержание креатинина в сыворотке крови увеличилось с $0,084 \pm 0,006$ мм/л у интактных крыс до $0,161 \pm 0,033$ мм/л и $0,168 \pm 0,039$ мм/л соответственно под действием антибиотиков ($p < 0,05$), одновременно уменьшилось содержание креатинина в моче соответственно в 1,2 и 1,27 раза к концу 7 дня. Содержание белка в моче возрастало в 2,4 и 2,6 раза. Выделение воды и электролитов увеличивалось приблизительно в 2,8 раза в первые 2 суток и снижалось в 4,4 раза к концу 7-х суток. Вобэнзим снижал концентрацию креатинина в крови и увеличивал в моче фактически до контрольных данных, в моче обнаруживались лишь следы белка. Водно-электролитный профиль при действии вобэнзима менялся незначительно.

Выводы. Полученные данные позволяют рекомендовать вобэнзим в комбинациях с нефротоксическими препаратами, особенно с антибиотиками.

Механизм ноотропного действия нового производного аминокислоты

И. А. Мягкова

НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград

Цель. Изучение механизма ноотропного действия нового производного аминокислоты

Методы. Эксперименты выполнены на 520 белых беспородных крысах и крысах линии Wistar обоего пола массой 180–250 г и 90 белых беспородных мышках обоего пола массой 25–30 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Были использованы методы: тест клофелиновой и апоморфиновой гипотермии; модель фенаминовой стереотипии; тест пикротоксиновых судорог; 5-окситриптофаниндуцированный гиперкинез; ареколиновый тремор. Вещество вводилось в дозах 2,5 и 10 мг/кг.

Результаты. Установлено, что ПИР-98-34 не влияет на изменение ректальной температуры у крыс, следовательно, не обладает депримирующим действием на ЦНС. Тест гипотермии, вызванной введением центрального α_2 -адреномиметика клофелина, показал отсутствие достоверного влияния этого соединения на пресинаптические α_2 -адренорецепторы. Введение соединения ПИР-98-34 не оказывает влияния на выраженность апоморфиновой гипотермии, что свидетельствует об отсутствии у изучаемого соединения способности блокировать постсинаптические дофаминовые рецепторы головного мозга. На модели фенаминовой стереотипии выявлено, что соединение ПИР-98-34 усиливает высвобождение катехоламинов (норадреналина и дофамина), и, возможно, является ингибитором MAO. Это свидетельствует о том, что соединение ПИР-98-34 усиливает высвобождение дофамина в синапсах центральной нервной системы, не оказывая влияния на постсинаптические дофаминовые рецепторы. Как уже было сказано, ПИР-98-34 в дозе 10 мг/кг усиливает стереотипию, вызванную введением фенамина, но не влияет на эффект клофелина. Таким образом, действие ПИР-98-34 связано, по-видимому, не с усилением

нием выброса норадреналина, а с торможением его обратного захвата в синапсах центральной нервной системы. Это позволяет предположить, что один из механизмов антиамнестического действия соединения ПИР-98-34 связан с его центральным адрен-опозитивным эффектом. Не выявлено достоверных отличий между контрольной и опытными группами на модели 5-окситриптофаниндуцированного гиперкинеза, что позволяет сделать вывод об отсутствии у соединения ПИР-98-34 влияния на серотонинергические структуры мозга. ПИР-98-34 достоверно усиливает эффект ареколины, проявляя таким образом отчетливое центральное холин-опозитивное действие.

Выводы. Ноотропная активность соединения ПИР-98-34 обусловлена его центральным холиномиметическим, дофамино- и адрен-опозитивным и действием.

Оценка действия феназепама при совместном введении с налоксоном на поведение мышей с высоким и низким уровнем эмоциональности

А. В. Надорова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В комплексе нейрохимических механизмов формирования тревоги важная роль принадлежит опиатной (ОС) системе мозга. Целью настоящей работы является изучение влияния классического бензодиазепинового транквилизатора феназепама у мышей C57Bl/6 и BALB/c на фоне введения налоксона для выявления зависимости действия противотревожных средств от состояния ОС при различных фенотипах эмоционально — стрессовой реакции.

Эксперименты выполнены на мышцах-самцах инбредных линий с разной реакцией на эмоциональный стресс (BALB/c, C57Bl/6). Поведение мышей оценивали в тесте «открытое поле» (ОП) в модификации П. М. Бородина. Изменения рецепции бензодиазепинов исследовали методом радиолигандного анализа по способности связываться [³H]-флунитразепама с мембранами P₁ + P₂ фракций головного мозга мышей C57Bl/6 и BALB/c. Налоксон гидрохлорид в водном растворе вводили однократно в дозе 10 мг/кг за 5 мин до введения феназепама. Феназепам в дозе 0,075 мг/кг вводили однократно в водно-глицериновом растворе за 30 мин до тестирования. Для радиолигандных исследований препарат налоксон гидрохлорид вводили однократно в дозах 1 и 10 мг/кг в водном растворе за 30 мин до декапитации. Контролем служили животные, получившие дистиллированную воду в эквивалентных объемах. Статистическую обработку результатов проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни и t-критерия Стьюдента. Выбор метода анализа осуществлялся в зависимости от вида распределения данных (критерий Шапиро – Уилка).

Установлено, что налоксон увеличивает двигательную активность мышей BALB/c в ОП и снижает ее у C57Bl/6. При совместном введении налоксон увеличивает активирующее влияние феназепама на поведение в ОП мышей BALB/c и вызывает тенденцию к повышению седативного эффекта у мышей C57Bl/6. Налоксон стимулирует рецепцию [³H]-флунитразепама у BALB/c и достоверно увеличивает связывание радиолиганда у C57Bl/6.

Налоксон вызывает изменения, приводящие к увеличению связывающей способности бензодиазепинового участка ГАМК_A рецептора, что обеспечивает его анксиолитическое действие и однонаправленный эффект с бензодиазепиновыми транквилизаторами в зависимости от фенотипа ответа на эмоциональный стресс.

Гепатопротекторная активность препарата ксимедон

Н. Г. Назаров^{1/2}, А. Б. Выштакалюк¹, И. В. Зуева², А. В. Ланцова¹, О. А. Миннеханова¹, Д. В. Бусыгин², В. С. Резник¹, В. В. Зобов^{1/2}

¹ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Цель. Исследование гепатопротекторных свойств отечественного лекарственного средства Ксимедона, позволяющее расширить представление о спектре его фармакологической активности,

имеющем прямое отношение к повышению адаптации организма человека к экстремальным факторам окружающей среды.

Методы. Эксперименты проведены на 30 лабораторных крысах массой 250 – 400 г и 45 мышцах массой 12 – 27 г. У животных моделировали токсический гепатит путем подкожного (2 мл/кг) или перорального (4 или 5 мл/кг) введения раствора CCl₄ в оливковом масле при объемном соотношении 1:1. Опытным группам перорально вводили ксимедон в дозах 5, 10, 50 и 100 мг/кг: в течение 4 дней за 1 ч до подкожного введения раствора CCl₄ (1 схема) и в течение 4 дней перед однократным пероральным введением раствора CCl₄ (2 схема). Контрольным группам, подвергнутым аналогичному воздействию CCl₄ вводили воду.

Результаты. При введении ксимедона в дозе 50 мг/кг вдвое снижалась смертность мышей в опытах, проводимых по схеме 2 (смертность в контроле 80 %, в опытной группе 40 %) и не наблюдалась потеря массы мышей в опытах, проводимых по схеме 1 (в контроле прирост массы составил 0,29 ± 0,04 г в сутки, в опытной группе 1,08 ± 0,10 г в сутки, различия достоверны при *p* < 0,001). При исследовании биохимических показателей крови в контрольной группе крыс (схема 1) выявлены изменения по сравнению с нормативом, свидетельствующие о нарушении синтетической функции и разрушении печеночных клеток — снижение глюкозы, повышение активности трансаминаз (*p* < 0,01) — АЛТ и АСТ. В опытных группах крыс, получавших ксимедон (50 мг/кг), при аналогичном воздействии CCl₄, различия с нормой были статистически не достоверными. При гистологическом исследовании печени показано, что у животных, которым для профилактики токсического поражения печени вводили ксимедон, степень морфологических нарушений была менее выражена по сравнению с контролем.

Выводы. Впервые показано, что лекарственный препарат ксимедон проявляет гепатопротекторные свойства: снижается тяжесть токсического поражения печени, вызываемого CCl₄; восстанавливаются биохимические показатели крови, характеризующие состояние печени.

Исследование влияния новых аналогов лекарственного средства ксимедон на физическую работоспособность лабораторных крыс

Н. Г. Назаров^{1/2}, И. В. Зуева², А. В. Ланцова¹, А. А. Савельев², В. Э. Семенов¹, И. В. Галяметдинова¹, В. С. Резник¹, В. В. Зобов^{1/2}

¹ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Цель. Исследование стимулирующего влияния новых производных лекарственного средства ксимедон на физическую работоспособность лабораторных крыс.

Методы. Проведены эксперименты по методике «принудительного плавания до полного отказа» (С. А. Dawson, S. A. Horvath) в условиях острого (однократного; *per os*) и курсового (многократного; *per os*) введения соединений белым лабораторным крысам. Оценка влияния соединений на физическую работоспособность осуществлялась по изменению времени плавания животных при температуре воды 29 – 30 °С с грузом 7 % от массы тела. С целью выявления соединений-лидеров статистическую обработку данных проводили двумя способами: по общепринятым непараметрическим тестам Манна – Уитни и Вилкоксона, а также в статистической среде R 2.13.0 с использованием обобщенной линейной модели с гамма-распределением; для дополнительного контроля использовались непараметрические перестановочные тесты (ANOSIM) из пакета «vegan» в той же среде.

Результаты. При введении ксимедона в дозе 50 мг/кг вдвое снижалась смертность мышей в опытах, проводимых по схеме 2 (смертность в контроле 80 %, в опытной группе 40 %, соответственно) и не наблюдалась потеря массы мышей в опытах, проводимых по схеме 1 (в контроле прирост массы составил 0,29 ± 0,04 г в сутки, в опытной группе 1,08 ± 0,10 г в сутки, различия достоверны при *p* < 0,001). В условиях однократного (острого) введения 34 новых представителя производных пиримидина в дозах 5,0 – 20 мг/кг (1/100 – 1/1000 от LD₅₀) не оказывают стати-

стически значимого влияния на физическую работоспособность. Однако, в условиях курсового (11-кратного) введения выявлена статистически достоверная стимуляция физической работоспособности крыс для отдельных соединений, являющихся аналогами оригинального лекарственного средства ксимедон.

Выводы. В условиях однократного (острого) введения 34 новых представителя производных пиримидина в дозах 5,0–20 мг/кг (1/100–1/1000 от LD₅₀) не оказывают статистически значимого влияния на физическую работоспособность. Однако, в условиях курсового (11-кратного) введения выявлена статистически достоверная стимуляция физической работоспособности крыс для отдельных соединений, являющихся аналогами оригинального лекарственного средства «ксимедон».

Изучение нейрохимических эффектов пептидного аналога пираретама циклопролилглицина

П. Л. Наплекова, В. Б. Наркевич,

П. М. Клодт, Т. А. Гудашева

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить эффекты пептидного аналога пираретама циклопролилглицина (ЦПГ) на содержание моноаминов и их метаболитов в различных структурах мозга крыс Вистар.

Методы. ЦПГ в дозе 0,1 мг/кг вводился внутривентриально за 15 мин и в дозе 1 мг/кг за 24 ч до декапитации крыс Вистар. Структуры мозга (фронтальная кора (ФК), гипоталамус, прилежащее ядро (ПЯ), стриатум и гиппокамп) извлекались на льду и замораживались в жидком азоте. Перед экспериментами по определению содержания нейротрансмиттеров пробы размельчали в ручном гомогенизаторе (тефлон-стекло) в 20 объемах 0,1 н HClO₄ с добавлением диоксибензиламина (0,5 нмоль/мл) в качестве внутреннего стандарта. Пробы центрифугировали при 10000g в течение 10 мин. Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД) на хроматографе LC-304T (BAS, West Lafayette, США) с аналитической колонкой ReproSil-Pur ODS (C18, 100 × 4 мм, 3,3 мкм) (Dr. Maisch, Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты. Было показано, что ЦПГ в дозе 0,1 мг/кг вызывает незначительное, но достоверное снижение содержания метаболита серотонина 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в гипоталамусе через 15 мин после введения пептида. Других значимых эффектов при введении данной дозы вещества не отмечалось. Введение ЦПГ в дозе 1 мг/кг приводило к снижению концентрации норадреналина в ФК на 20 % через 24 ч после инъекции. Отмечалось также сходное по величине уменьшение уровня метаболита дофамина гомованилиновой кислоты в ПЯ и незначительное снижение содержания серотонина в гипоталамусе.

Выводы. 1. ЦПГ в дозе 0,1 мг/кг вызывал снижение содержания метаболита серотонина 5-оксииндолуксусной кислоты в гипоталамусе через 15 мин после введения пептида. 2. Введение вещества в дозе 1 мг/кг приводило к снижению концентрации норадреналина на 20 % в ФК через 24 ч после инъекции. Отмечалось также сходное по величине уменьшение уровня метаболита дофамина гомованилиновой кислоты в ПЯ и снижение содержания серотонина в гипоталамусе. 3. Полученные нами данные позволяют предположить, что в механизме действия ЦПГ принимают участие как дофамин-, так и серотонинергические системы мозга, причем вовлечение последних в реализацию эффектов данного вещества происходит в гораздо более сжатые сроки.

Изучение возможного участия серотониновых рецепторов 5-HT₂ подтипа в механизме анксиолитического действия афобазола: межлинейные отличия

В. Б. Наркевич, П. М. Клодт,

В. С. Кудрин, К. С. Раевский

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить межлинейные отличия поведения мышей с различным фенотипом эмоциональной реакции C57Bl и BALB/c в

условиях совместного введения афобазола (5 мг/кг в/б) и избирательного антагониста 5-HT_{2C/2B} подтипа рецепторов SDZ SER 082 на модели приподнятого крестообразного лабиринта.

Методы. Опыты проводились на 80 мышях-самцах линии BALB/c и C57Bl/6 массой тела 20–22 г. SDZ SER 082 (0,5 мг/кг) и афобазол (5 мг/кг) вводились внутривентриально за 60 мин до начала экспериментов. Животное помещалось в ПКЛ на открытую центральную площадку (ОЦП) головой к открытому рукаву и в течение 5 мин регистрировалось время пребывания мыши в открытых и закрытых рукавах лабиринта, а также количество заходов в рукава.

Результаты. У мышей линии C57Bl/6 афобазол вызывал увеличение пребывания мыши на ОЦП и в светлых рукавах. Введение SDZ SER 082 также вызывало возрастание указанных параметров, проявлявшееся в еще большей степени, а также снижение продолжительности пребывания в темных рукавах ПКЛ. Отмечалось увеличение количества заходов в затемненные отсеки. Введение комбинации «SDZ SER 082 + афобазол» приводило к снижению длительности пребывания на ОЦП на 45 % и в темных рукавах на 25 % по сравнению с группой, получившей SDZ SER 082. У мышей BALB/c афобазол не вызывал достоверных эффектов. SDZ SER 082, в отличие от животных C57Bl/6, снижал время пребывания на ОЦП, но потенцировал число переходов в светлые отсеки и время нахождения в них. Совместное введение афобазола и SDZ SER 082 приводило к сокращению времени пребывания мышей на ОЦП, одновременно отмечалось снижение числа заходов в светлые участки ПКЛ. Результаты проведенных экспериментов позволяют сделать выводы об отличиях в поведении мышей линий C57Bl и BALB/c в ПКЛ как при введении селективного антагониста 5-HT_{2C/2B} рецепторов, так и комбинации последнего с афобазолом.

Выводы. 1. Введение SDZ SER 082 вызывало значительное возрастание длительности пребывания на ОЦП и в светлых рукавах ПКЛ мышей линии C57Bl/6, а также снижение продолжительности пребывания в темных рукавах ПКЛ. У линии BALB/c, в отличие от животных C57Bl/6, SDZ SER 082 снижал время пребывания на ОЦП, но потенцировал число переходов в светлые отсеки и время нахождения в них. 2. Введение комбинации «SDZ SER 082 + афобазол» приводило к снижению длительности пребывания на ОЦП мышей обеих линий. В то же время, если число заходов в темные участки ПКЛ мышей C57Bl/6 существенно снижалось, у BALB/c этот показатель не отличался от контроля.

Влияние генетического полиморфизма OATP1B1*5 на эффективность и безопасность симвастатина в минимальной терапевтической дозе

М. А. Настас, В. А. Шумков, К. А. Загородникова

ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Изучить влияние генетического полиморфизма в гене белка переносчика органических анионов OATP1B1*5 на изменения общего холестерина и общей КФК у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), впервые получающих гипоплипидемическую терапию (симвастатин) на протяжении 4 недель.

Методы. В исследование включены 43 пациента с ИБС и гиперлипидемией (дислипидемией), впервые получающие статины. Общепринятыми лабораторными методами определяли исходный уровень холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности для оценки эффектов терапии, для оценки безопасности определяли уровень общей КФК, трансаминаз (АСТ, АЛТ). Контролировали общий билирубин, креатинин, амилазу. В течение 4 недель пациенты принимали симвастатин в минимальной начальной дозе 20 мг 1 раз в сутки. Контроль биохимических показателей эффективности и безопасности проводили на 14й и 28й день приема препарата. Всем пациентам однократно проводили генетический анализ на выявление полиморфизма OATP1B1*5. Анализ проводили методом ПЦР в реальном времени на анализаторе ДТ-96.

Результаты. Частота гомозиготных носителей аллеля OATP1B1*5 составила 8 %, гетерозиготных — 36 %. Среднее зна-

чение холестерина до начала терапии составило $5,9 \pm 1,3$ мкмоль/л. Среднее значение холестерина через 4 недели приема препарата $4,7 \pm 1,1$ мкмоль/л. В группе пациентов с мутацией ОАТР1В1*5 исходные значения холестерина составили $6,71 \pm 1,24$ мкмоль/л, а конечные — $5,66 \pm 1,23$ мкмоль/л. При оценке параметров безопасности отмечено, что в 4 случаях происходило нарастание КФК выше референтных значений; в 3 случаях отмечено увеличение АЛТ в 2 и более раз. В 3 случаях повышения КФК из 4 у пациентов обнаружена мутация ОАТР1В1*5.

Выводы. Предварительные данные говорят о том, что наличие мутации в ОАТР1В1*5 может способствовать повышению общей КФК при приеме симвастатина даже в минимальной терапевтической дозе. Также в группе пациентов с мутацией ОАТР1В1*5 наблюдается менее выраженное снижение холестерина, что соответствует клиническим следствиям данного генетического дефекта в белке переносчике и ставит под сомнение возможность рекомендовать снижение дозы симвастатина у таких пациентов. В данной работе представлены результаты пилотного исследования, не имеющие статистической силы для определения достоверности наблюдаемых явлений. Анализ будет проведен повторно на большем числе пациентов.

Применение вальдоксана в терапии тревожно-депрессивных и вегетативных расстройств у пациенток с синдромом поликистозных яичников

Р. Ф. Насырова¹, Л. С. Сотникова², М. С. Неткач²

¹Научно-исследовательский институт психического здоровья СО РАМН, Томск;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

Цель. Изучение эффективности применения препарата вальдоксан в дозе 25 мг/сут в течение 90 ± 7 дней в терапии тревожно-депрессивных и вегетативных расстройств у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Методы. Обследовано 27 женщин с установленным диагнозом СПКЯ (код по МКБ-10 — N 28.2) (средний возраст — $29,6 \pm 3,15$ лет). 1 группу составили 12 женщин, получавшие по 25 мг/сут вальдоксана в течение 90 ± 7 дней, 2 группу (группа сравнения) — 15 женщин, не получавшие вальдоксан. Проводили клинико-психопатологическое обследование; психометрическую оценку степени выраженности психических расстройств с помощью диагностических шкал — оценки тревоги (HARS) и депрессии (HDRS) Гамильтона; шкалы для выявления вегетативных нарушений А. М. Вейна (2003). Исследование функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) проводили на основании спектрального и временного анализа вариабельности сердечного ритма с помощью программы «Поли-Спектр-Ритм» на аппарате «ВНС-Микро» (Нейрософт). Результаты обрабатывали с использованием пакета программ Statistica (8.0).

Результаты. При сравнении результатов на 1 визите различий между группами не выявлено ($p > 0,05$): в 1 группе уровень тревоги составил $21,2 \pm 0,7$ балла, депрессии — $12,8 \pm 0,2$ балла и $28,3 \pm 1,2$ балла по шкале А. М. Вейна; во 2 группе — $20,7 \pm 0,8$, $11,7 \pm 0,8$ и $27,3 \pm 1,4$ балла соответственно. Анализ динамики показателей выраженности психопатологической симптоматики на 2 визите показал практически полную редукцию тревожных ($4,7 \pm 0,1$ балла), депрессивных ($6,3 \pm 0,2$ балла) и вегетативных нарушений ($6,1 \pm 0,3$ балла) в группе пациенток, получавших вальдоксан, ($p < 0,01$) по всем исследуемым параметрам по сравнению как с таковыми на 1 визите, так и с аналогичными параметрами у группы сравнения на 2 визите ($17,3 \pm 0,1$ балла по шкале HARS; $9,1 \pm 0,7$ балла по шкале HDRS и $22,9 \pm 0,1$ балла по шкале А. М. Вейна. Анализ динамики спектральных показателей вариабельности ритма сердца после проведения терапии зарегистрировал увеличение общей мощности спектра (TP — $3197,78 \pm 119,87$ мс²/Гц, $p < 0,001$), мощности волн медленного (LF — $1299,53 \pm 97,32$ мс²/Гц, $p < 0,001$) и быстрого периодов (HF — $1801,53 \pm 122,76$ мс²/Гц, $p < 0,001$), нормализацию баланса симпатического и парасимпатического отделов ВНС (LF/HF — $0,67 \pm 0,02$, $p < 0,01$) по сравнению с таковыми у пациенток 2 группы.

тического и парасимпатического отделов ВНС (LF/HF — $0,67 \pm 0,02$, $p < 0,01$) по сравнению с таковыми у пациенток 2 группы.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность применения вальдоксана в терапии тревожно-депрессивных и вегетативных расстройств у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ.

Изучение влияния соединения СУМ-55 на микрореологические характеристики эритроцитов

Л. В. Науменко¹, В. А. Кузнецова¹,
Ф. А. Халиуллин², А. В. Муравьев³

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград;

²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;

³Ярославский педагогический университет, Ярославль

Цель. Оценка влияния нового производного ксантина соединения СУМ-55 (патент № 2344137 РФ) и препарата сравнения пентоксифиллин на микрореологические характеристики эритроцитов (агрегацию и деформируемость).

Методы. Изучение изменения микрореологических свойств эритроцитов проводили при усилении входа в эритроциты Ca²⁺ ионофором А23187 *in vitro* и при стрептозотоциновой интоксикации у крыс (внутрибрюшинно, 45 мг/кг). Вещества вводили внутривенно в дозах 6 мг/кг (СУМ-55) и 4 мг/кг (пентоксифиллин). Агрегацию эритроцитов оценивали методом оптической микроскопии с видеорегистрацией и компьютерной обработкой изображения (А. В. Муравьев, 2003). Деформируемость эритроцитов оценивали по индексу элонгации при фиксированном напряжении сдвига в проточной микрокамере (А. В. Муравьев, 2009).

Результаты. Для оценки возможного влияния соединения СУМ-55 на кальциевый сигнальный путь эритроциты обрабатывали кальциевым ионофором — А23187 (кальцимицин, 3 мкМ). Повышение уровня Ca²⁺ в эритроцитах в результате их инкубации с кальциевым ионофором А23187 существенно стимулировало агрегацию клеток, показатель агрегации возрос в 3 раза. При сочетании воздействия исследуемых соединений и ионофора А23187 выявлено достоверное, по отношению к образцам эритроцитов проинкубированных только с кальцимицином, снижение степени агрегации эритроцитов на 66 %, при этом по своей активности СУМ-55 превосходил пентоксифиллин на 50 %. В ходе проведенного исследования было выявлено статистически значимое увеличение показателей агрегации и снижение деформируемости эритроцитов крыс со стрептозотоциновой интоксикацией по отношению к интактным животным. Так, степень агрегации эритроцитов крови данной группы животных увеличилась в 3 раза, а индекс их удлинения уменьшался в 2 раза ($p < 0,05$). Соединение СУМ-55 и препарат сравнения приводили к снижению степени агрегации эритроцитов крови крыс со стрептозотоциновой интоксикацией на 57 %. Также исследуемое соединение повышало деформируемость эритроцитов (увеличение индекса удлинения эритроцитов на 62 %), превышая по активности пентоксифиллин на 18 %.

Выводы. Полученные данные доказывают действие соединения СУМ-55 на основные микрореологические характеристики эритроцитов и свидетельствуют о перспективности его дальнейшего изучения в качестве корректора гемореологических нарушений.

Суточные колебания нейропсихотропной активности естественных адаптогенов

С. С. Наумов

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ставрополь

Цель. С хронофармакологических позиций изучить спектр нейропсихотропной активности естественных адаптогенов у интактных животных и крыс с нейропатологией в зависимости от суточного периодизма.

Методы. Выполнено несколько групп опытов на белых беспородных крысах-самцах. Для оценки психоэмоционального состояния животных использовали набор стандартных психофармакологических методов (поведение в «открытом поле», приподнятом крестообразном лабиринте, регистрация условнорефлекторной реакции пассивного избегания в челночной камере (УРПИ)). В двух сериях экспериментов органическую церебральную недостаточность воспроизводили в виде механической черепно-мозговой травмы (ЧМТ) головного мозга животных, а также геморрагического инсульта (ГИ) путем интрацеребрального введения небольшого количества крови. Различные параметры поведения регистрировали на протяжении недели до и после операции с острым и повторным (в течение 7 дней) внутрибрюшинным введением препарата гормона мелатонина мелаксена (1 мг/кг) и комплексного препарата растительных адаптогенов тонизида (200 мг/кг). Каждая группа крыс подразделялась на две подгруппы с тестированием в утренние (7–8) и вечерние (19–20) часы, контролем служили ложнопереперированные животные и инъекции физиологического раствора.

Результаты. Спектр психотропной активности мелаксена включал ограничение тревожности в виде более длительного пребывания в открытых рукавах лабиринта с активацией моторики в «открытом поле» и улучшение процессов памяти в виде удлинения латентности условной избегательной реакции. Действие препарата достаточно отчетливо проявлялось уже в первые опытные дни, прогрессируя во времени и было лучше выражено в вечерние часы. Тонизид обладал сходным набором свойств, но в отличие от мелаксена у него показана более заметная способность усиливать локомоцию, нарастающая по мере хронического введения вещества и заметнее выраженная при утренних определениях. Естественные адаптогены достоверно снижали выраженность поведенческих и неврологических нарушений в ответ на ЧМТ и ГИ, и в этой ситуации мелаксен действовал активнее вечером, а тонизид утром. Обнаруженные различия в хронофармакологии адаптогенов могут зависеть от характера временной динамики естественной секреторной активности эпифиза и исходного функционального состояния мозга.

Выводы. Адаптогенные препараты гормонального и растительного происхождения обладают близким спектром психотропной и нейростимулирующей активности, однако по-разному выраженной в зависимости от фазы суточного цикла.

Роль парасимпатической системы в профилактике водоиммерсионного стресса (ВИС)

Г. И. Нежинская, Н. Р. Евдокимова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» ЦЗО РАМН, Санкт-Петербург

Целью работы явилось изучение влияния мускариновых антагонистов (M-AchR) на иммунную систему при денервации селезенки и изучение иммунопрофилактики «стрессовых язв» желудка крыс. Нервные эффекты антагонистов M-AchR могут являться важным компонентом в терапии и профилактике последствий, вызванных длительным стрессом, хирургическим вмешательством и другими.

Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар. Денервацию селезенки проводили путем иссечения в абдоминальном отделе желудка переднего и заднего стволов *nervus vagus* (n. vagus, 3–5 мм). 7-часовому ВИС подвергали крыс, находившихся 24 ч на голодной диете. Об эффектах препаратов судили по наличию язв желудка крыс. Препараты вводили за 5 и 14 сут до ВИС. Контролями служили крысы с целостной парасимпатической системой и крысы, получавшие вместо препаратов 0,5 мл физиологического раствора. Количество антителообразующих клеток (АОК) в селезенке определяли при локальном (5-е сутки) и системном (14-е сутки) первичном иммунном ответе у крыс при введении им метацина (2 мг/кг), атропина (0,09 мг/кг), атривента (6,2 мкг/кг). Контролем служили иммунизированные крысы, получавшие растворитель (физиологический раствор). Иммуноглобулины классов IgM, IgG, IgA и цитокины IL-1 β , IL-1Ra, IL-4 оценивали с применением коммерческих наборов.

Показано, что метацин и атривент наиболее существенно увеличивают количество АОК на 14-е сутки, а атропин на 5-е сутки

(810 – 2500 + 40/106, в контроле — 180 + 20/106, $p < 0,001$). Введение в культуру мононуклеаров крови препаратов снижало только уровень митогениндуцированной продукции IgG и не влияло на IgA и IgM, но они усиливали синтез IL-1 β на 4 порядка, по сравнению с контролем. Однако ни один из препаратов не влиял на митогениндуцированный синтез IL-1Ra и IL-4. Очевидно, что оценка антителогенеза является наиболее информативным тестом для прогноза профилактики ВИС. Парасимпатическая денервация селезенки не приводила к изменению величины антителогенеза в ответ на введение эритроцитов барана, но эффекты антагонистов M-AchR были отличны от таковых при целостном n. vagus. Введение атропина сопровождалось снижением, а метацин или атривента увеличением содержания АОК, что нивелировало профилактику ВИС, в отличие от введения метацина на 14-е сутки при целостном n. vagus (1,0 + 0,01, в контроле — 3,2 + 0,1, $p < 0,001$).

Таким образом, парасимпатическая система играет важную роль в регуляции иммунных функций селезенки при ВИС, обеспечивая эффективную профилактику последствий длительного стресса.

Методология клинических исследований психотропных препаратов: дименсиональные и категориальные характеристики

Г. Г. Незнамов, С. А. Сюняков

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В современных клинико-психофармакологических и фармакотерапевтических исследованиях все шире используется дименсиональная методология, основанная на преобладании стандартизованных количественных методик диагностики и оценки различных аспектов действия и эффективности психотропных препаратов. Очевидная целесообразность использования с позиций доказательной медицины в таких исследованиях, прежде всего, операциональных критериев приводит к деградации категориальных представлений о свойствах препаратов, ориентированных на оптимизацию их применения в терапевтической практике. Целью многолетней работы являлись поиск и отработка оптимальной методологии информативных клинических исследований психотропных препаратов, ориентированных на выявление всего спектра и выраженности их психотропных эффектов, реализующихся у больных с определенной психической патологией.

Проведены поиск, экспертный анализ и разработка методической базы, дизайна и алгоритма проводимых в ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН клинико-фармакологических исследований психотропных препаратов при использовании оптимального сочетания принципов дименсиональной и категориальной методологии.

При клиническом изучении разработанных и/или исследованных в институте психотропных препаратов: феназепам, гидазепам, мексидол, бемитила, афобазол, ноопента, селанка, ладастена и др. реализовано комплексное применение интегральных, категориальных, экспертно-ориентированных подходов и формализованных шкал и методов оценки. Такое сочетание применялось при определении стратегических и тактических целей и задач при планировании исследования, при определении на каждой стадии оптимальной «клинической мишени» терапевтического действия препаратов, индивидуальных для каждого больного характеристик «фармакологического ответа» по данным изучения действия однократных тестовых доз и длительного применения препаратов, получение формализованных результатов о спектре их фармакологической активности и соотношении объективно выявляемых и субъективных эффектов.

Применение указанной методологии при клиническом изучении новых психотропных препаратов позволило определить обоснованные показания к их медицинскому применению, подтвержденные в процессе внедрения, учитывающие отсутствие в реальной практике дискретности между отдельными диагностическими характеристиками, интерференцию отдельных эффектов препаратов при совместной реализации у каждого конкретного больного, коморбидность различных психических расстройств и т.д.

Изучение противовоспалительной активности нового противопаркинсонического препарата гимантан

А. В. Непоклонов, А. В. Таллерова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Болезнь Паркинсона — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. В исследованиях последних лет установлено, что воспаление является важным фактором гибели нейронов при этой патологии. Подавление реакции воспаления позволяет предотвратить гибель дофаминергических нейронов на экспериментальных моделях. Обоснована целесообразность поиска потенциальных противопаркинсонических средств, способных замедлять развитие нейродегенеративного процесса, среди препаратов, обладающих противовоспалительной активностью. Новый противопаркинсонический препарат гимантан имеет многокомпонентный спектр фармакологического действия, включающий иммуноотпную активность. Целью настоящего исследования было изучение противовоспалительных свойств гимантана на моделях периферического воспаления и его влияния на уровень основных провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6.

Использована модель острого экссудативного воспаления на конкавалин А (Кон А) у мышей линии СВА и модель отека на каррагенан у нелинейных крыс. Препарат сравнения диклофенак 10 мг/кг и гимантан в дозах 10, 20 и 40 мг/кг вводили в/б за 1 ч до субплантарной инъекции крысам каррагенана (Sigma) и Кон А (Sigma) мышам. Исследование концентрации цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-17, IFN- γ , GM-CSF) в сыворотке крови мышей проводили на проточном цитометре EPICS XL 4colors, с помощью панели FlowCytomix mouse Th1/Th2 10 plex, согласно протоколу фирмы производителя BenderMedSystem.

Гимантан оказывал выраженный дозозависимый ингибирующий эффект на острое экссудативное воспаление, вызванное каррагенаном. Действие гимантана в дозе 10 мг/кг в течение 4 ч наблюдения было сравнимо с таковым у диклофенака. При увеличении дозы противовоспалительный эффект усиливался и был максимальным в дозе 40 мг/кг. При однократном внутривнутришнем введении гимантана в дозе 10 мг/кг было выявлено подавление реакции воспаления на Кон А на 66,7 %, 20 мг/кг — на 52,8 %, 40 мг/кг — на 75,4 %. Гимантан в дозах 10, 20 и 40 мг/кг выражено подавлял уровень ИЛ-6 (в 2,5, 2,1 и 3,8 раза, соответственно, $P < 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии в спектре фармакологической активности гимантана противовоспалительного действия и влияния препарата на уровень ИЛ-6. С учетом современных представлений о роли не только центрального, но периферического воспаления в патогенезе нейродегенерации, можно предполагать, что установленный эффект действия гимантана может вносить вклад в механизм нейротекторной активности препарата.

Сравнительное изучение противосудорожных свойств феназепама, включенного в матрицу полибутилацианоакрилатных наночастиц и субстанции феназепама

Л. Н. Неробкова, Т. А. Воронина,

Г. Г. Авакян, Г. Н. Авакян

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить влияние феназепама включенного в матрицу полибутилацианоакрилатных (ПБЦА) наночастиц (нанофеназепама) в сравнении с феназепамом в субстанции на моделях первично-генерализованных судорог у мышей.

Методы. Эксперименты проводились на белых беспородных мышцах-самцах на моделях первично — генерализованной эпилепсии по 2 стандартным методикам, принятым в России и за рубежом в качестве обязательных при изучении противосудорожных средств: тест антагонизма с коразолом и тест максимального электрошока (МЭШ) (Т. А. Воронина, Л. Н. Неробкова, 2005). Проведение указанных тестов осуществлялось в соответствии с международными стандартами с определением уровня противосудорожной активности по величинам ED₅₀.

Результаты. Проведенные исследования показали, что исследуемые формы феназепама обладают выраженным противосудорожным эффектом как по отношению к судорогам, вызванным МЭШ, так и по антагонизму с коразолом. Нанофеназепама по антагонизму с коразолом проявил противосудорожную активность уже в дозе 0,01 мг/кг (ED₁₆ = 0,009), что в 2,93 раза меньше, чем у феназепама в субстанции. Эффективная доза нанофеназепама, вызывающая защитный эффект от гибели у 50 % животных составляла 0,017 (0,014 ÷ 0,020) мг/кг, а эффективная доза исходной субстанции феназепама — 0,041 (0,034 ÷ 0,049) мг/кг. Защитные эффекты нанофеназепама от судорог, вызванных МЭШ превышали эффекты исходной субстанции феназепама более чем на порядок: противосудорожная активность феназепама в субстанции отмечалась в дозах от 1 до 10 мг/кг (ED₅₀ = 2,4 (0,9 ÷ 5,8)), эффективная доза нанофеназепама, вызывающая защитный эффект от гибели у 50 % животных составляла 0,028 мг/кг. При этом, на фоне введения нанофеназепама в дозах 0,5 и 1 мг/кг у животных не отмечалось ни одного судорожного припадка.

Выводы. Спектр противосудорожных эффектов феназепама, включенного в матрикс ПБЦА наночастиц, значительно отличается от эффектов феназепама в субстанции. Нанофеназепама обладает эквивалентной противосудорожной активностью как по отношению к судорогам, вызванным МЭШ, так и к судорогам, вызванным коразолом, тогда как феназепама в субстанции обладает слабым действием по отношению к судорогам, вызванным МЭШ.

Направленный поиск ингибиторов ацетилхолинэстеразы, как потенциальных лекарственных средств для лечения мистении Гравис и ряда врожденных миастенических синдромов

А. Д. Никиташина^{1,2,3}, К. А. Петров^{2,3},

Е. Е. Никольский^{2,4}, В. В. Зобов^{1,3}, В. С. Резник³

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань;

²Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, Казань;

³ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань;

⁴ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Цель. Поиск ингибиторов фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), более эффективных в синапсах скелетных мышц по сравнению с гладкой мускулатурой, которые могут использоваться для симптоматического лечения мистении Гравис и ряда миастенических синдромов.

Методы. Экспериментальную миастению вызывали иммунизацией крыс пептидом, аналогичным последовательности основного иммуногенного участка ацетилхолиновых рецепторов (Lennon et al., 1985). Оценку антихолинэстеразной активности соединений проводили модифицированным методом Элмана (Ellman, 1961) на спектрофотометре Perkin Elmer Lambda 25. Эффективность ингибирования АХЭ гладкой мускулатуры определяли по увеличению силы сокращения препаратов мочевого пузыря и толстой кишки крысы. Эффективность ингибирования АХЭ в скелетной мышце определяли по степени изменения амплитудно-временных параметров миниатюрных потенциалов концевой пластинки.

Результаты. В рамках выполнения нашей работы были синтезированы ряд алкиламмониевых производных 6-метилурацила, восемь из них показали способность ингибировать АХЭ. Одно соединение (соединение № 547) проявляло избирательность в отношении скелетной мускулатуры по сравнению с гладкими мышцами. Данное соединение было протестировано на способность устранять симптомы заболевания в экспериментальной модели миастении Гравис. Было показано, что соединение № 547 при внутривнутришней инъекции в условиях модели миастении в дозе 0,008 мг/кг восстанавливало декремент амплитуд потенциала действия до контрольных значений.

Выводы. Таким образом, данное соединение представляется перспективным как возможное лекарственное средство для лечения симптомов патологической мышечной слабости, оказывающее минимум побочных эффектов на гладкую мускулатуру.

Направленный поиск ингибиторов ацетилхолинэстеразы, как потенциальных лекарственных средств для лечения мистении Гравис и ряда врожденных миастенических синдромов

А. Д. Никиташина^{1,2,3}, К. А. Петров^{2,3},
Е. Е. Никольский^{2,4}, В. В. Зобов^{1,3}, В. С. Резник³

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань;

²Казанский институт биохимии и биофизики
КазНЦ РАН, Казань;

³ФГБУН «Институт органической и физической
химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань;

⁴ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Казань

Цель. Поиск ингибиторов фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), более эффективных в синапсах скелетных мышц по сравнению с гладкой мускулатурой, которые могут использоваться для симптоматического лечения мистении Гравис и ряда миастенических синдромов.

Методы. Экспериментальную миастению вызывали иммунизацией крыс пептидом, аналогичным последовательности основного иммуногенного участка ацетилхолиновых рецепторов (Lennon et al., 1985). Оценку антихолинэстеразной активности соединений проводили модифицированным методом Элмана (Elman, 1961) на спектрофотометре Perkin Elmer Lambda 25. Эффективность ингибирования АХЭ гладкой мускулатуры определяли по увеличению силы сокращения препаратов мочевого пузыря и толстой кишки крысы. Эффективность ингибирования АХЭ в скелетной мышце определяли по степени изменения амплитудно-временных параметров миниатюрных потенциалов концевой пластинки.

Результаты. В рамках выполнения нашей работы были синтезированы ряд алкиламмониевых производных 6-метилурацила, восемь из них показали способность ингибировать АХЭ. Одно соединение (соединение № 547) проявляло избирательность в отношении скелетной мускулатуры по сравнению с гладкими мышцами. Данное соединение было протестировано на способность устранять симптомы заболевания в экспериментальной модели миастении Гравис. Было показано, что соединение № 547 при внутрибрюшинной инъекции в условиях модели миастении в дозе 0,008 мг/кг восстанавливало декремент амплитуд потенциала действия до контрольных значений.

Выводы. Таким образом, данное соединение представляется перспективным как возможное лекарственное средство для лечения симптомов патологической мышечной слабости, оказывающее минимум побочных эффектов на гладкую мускулатуру.

Тиетаносодержащие гетероциклические соединения — новый класс психотропных веществ

И. Л. Никитина, Е. К. Алехин,
Е. Э. Клен, Ф. А. Халиуллин

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Уфа

Цель. Обоснование перспективности поиска новых антидепрессантов в ряду тиетаносодержащих гетероциклов.

Методы. Изучение связи «структура – антидепрессивная активность» проводили с помощью системы компьютерного моделирования SARD-21, психотропную активность исследовали с помощью поведенческих тестов и методов нейрхимического взаимодействия, антидепрессивную активность изучали на модели «хронический мягкий стресс», для оценки безопасности соединений использовали методы оценки острой токсичности и муляжи.

Результаты. Изучена связь «структура – активность» и построена математическая модель экспрессной прогностической оценки антидепрессивных свойств среди 192 оригинальных производных тиетаносодержащих гетероциклов (синтезированы на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО БГМУ). Антидепрессивная

активность спрогнозирована и подтверждена экспериментально у 12 тиетанов. Среди них наиболее выраженным эффектом как при однократном, так и при курсовом введении характеризуются 3-метокситиетан-1,1-диоксид (Н14), 3-(2-изопропокси-5-метилфеноксид)тиетан-1,1-диоксид (Н40) и 3-фенилсульфонилтиетан-1,1-диоксид (Н69). В минимально эффективной антидепрессивной дозе они не изменяют ориентировочно-исследовательскую, двигательную активность и эмоциональную тревожность у мышей в тесте «открытое поле», не проявляют анксиогенного эффекта в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» и превосходят по безопасности (терапевтический индекс) трициклические антидепрессанты и флуоксетин, при внутрибрюшинном введении являются малоопасными, а при внутрижелудочном — умеренно опасными веществами. Антидепрессивная активность тиетанов подтверждена на высоковалидной модели депрессии «хронический мягкий стресс» и превосходит эффект флуоксетина по способности корригировать дефицит самоухода. Проведенный нейрофармакологический анализ механизма действия тиетанов указывает на его связь с активацией адренергической, дофаминергической и/или угнетением серотонинергической трансмиссии, а для Н69 — еще и ГАМК-ергических процессов.

Выводы. Тиетаносодержащие гетероциклы — новый класс биологически активных веществ, перспективный для создания оригинальных антидепрессивных средств «first in class».

Изучение нейропротективного действия низкомолекулярных пептидных миметиков 4 петли фактора роста нервов NGF на 6-гидроксидофаминовом повреждении *in vitro*

С. В. Николаев, П. И. Антипов, Т. А. Антипова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Известно, что изменение содержания нейротрофина NGF вовлечено в патогенез нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. Однако внедрение в фармакотерапию NGF затруднительно ввиду ряда ограничений. В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН были синтезированы низкомолекулярные дипептидные миметики 4-й петли NGF крысы ГК-2 (rat) и человека ГК-2 (human). Целью работы было исследование нейропротективного действия новых оригинальных миметиков фактора роста нервов (NGF) человека и крысы — ГК-2 (human) и ГК-2 (rat) на 6-гидроксидофаминовом повреждении клеток, которое используется для моделирования болезни Паркинсона *in vitro*.

Эксперименты проводились на дофаминпозитивных клетках линии PC12 феохромоцитомы коры надпочечников крысы и клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y. Для индукции 6-ОН-дофаминового повреждения клеток нейротоксин вносили в конечной концентрации 100 мМ. Пептиды ГК-2 (human) и ГК-2 (rat) добавляли в клеточную среду после 6-ОН-дофамина или за 24 ч до него и инкубировали в течение 24 ч при 37 °C в 5 % CO₂, после чего определяли жизнеспособность клеток с использованием МТТ-теста при длине волны 600 нм.

На культуре клеток PC12 показано, что ГК-2 (human) за 24 ч до 6-гидроксидофаминового повреждения обладает достоверным защитным действием в конечных концентрациях 10⁻⁵ – 10⁻⁸ М, а сразу после него в концентрациях 10⁻⁵ – 10⁻⁷ М. При индукции 6-гидроксидофаминового повреждения клеток линии SH-SY5Y ГК-2 (human) обладает нейропротекторным эффектом в конечных концентрациях 10⁻⁵ – 10⁻⁸ М при внесении за 24 ч до нейротоксина, а при внесении после него — в концентрациях 10⁻⁵ – 10⁻⁷ М. ГК-2 (human) был наиболее активен в концентрации 10⁻⁷ М. При аналогичном повреждении клеток линии SH-SY5Y нами было показано, что самой эффективной концентрацией ГК-2 (rat) оказалась 10⁻⁵ М.

1) На модели 6-гидроксидофаминового повреждения клеток было показано, что ГК-2 (human) и ГК-2 (rat) обладают нейропротекторной активностью; 2) на линии клеток SH-SY5Y ГК-2 (human) был наиболее активен в концентрации 10⁻⁷ М, а ГК-2 (rat) — 10⁻⁵ М.

Нормальные показатели спермограммы самцов крыс линии Wistar

И. В. Новиков

ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»,
Санкт-Петербург

Цель. Оценка показателей спермограммы у интактных самцов крыс линии Wistar при постмортальном исследовании семенной жидкости.

Методы. Исследование выполнено на 40 интактных крысах-самцах линии Wistar. Средний вес животных к началу эксперимента составил 212 ± 23 г. С целью исследования спермограммы производили забор двух эпидидимисов (придатков яичка) у каждого животного сразу после эвтаназии в CO_2 -камере. После этого каждый придаток яичка разрезали продольно и помещали в пробирку для дальнейшего центрифугирования на режиме: 1000 об/мин на протяжении 15 мин. Далее под микроскопом производили оценку спермограммы по следующим параметрам: % подвижности, общее количество, % незрелых, живых, мертвых сперматозоидов. Методика обработки полученной суспензии после центрифугирования заключалась в следующем: на обезжиренное предметное стекло капали 10 мкл суспензии и покрывали сверху покровным стеклом 24×24 . На увеличение 400 определяли процент подвижности сперматозоидов и количество в поле зрения. С целью определения % незрелых, живых и мертвых сперматозоидов выполняли «Гипоосмотический тест», основанный на набухании живых сперматозоидов, помещенных в гипоосмотический раствор. Для осуществления теста 10 мкл надосадочной жидкости добавляют к 100 мкл гипоосмотического раствора, приготовленного из 0,0368 г цитрата натрия, 0,0676 г фруктозы и 50 мл дистиллированной воды. Полученная смесь выдерживалась 30 – 50 мин при температуре 37°C , после чего отбирали из пробирки 10 мкл раствора, наносили его на предметное стекло. Полученный препарат исследовали с помощью микроскопа.

Результаты. В результате проведенного исследования было выявлено, что общее количество сперматозоидов в семенной жидкости интактных самцов крыс линии Wistar составило $116,3 \pm 6,3$ млн/мл, % подвижных составил $38,3 \pm 3,7$, а % неподвижных $61,7 \pm 3,7$. После проведения «Гипоосмотического теста» % живых сперматозоидов составил $6,4 \pm 0,5$, мертвых $86,8 \pm 0,8$, незрелых $6,8 \pm 0,5$.

Выводы. Таким образом были получены нормальные показатели спермограммы крысы, а соответственно далее возможно проведение экспериментальных исследований с целью моделирования патологии семенной жидкости крысы.

Стресс-протекторный эффект нового производного аскорбиновой кислоты в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

В. Е. Новиков¹, Е. О. Маркова¹, Э. А. Парфенов²

¹ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск;

²Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Цель. Оценить стресс-протекторный эффект нового производного аскорбиновой кислоты под лабораторным шифром πQ 1968 в тесте Приподнятый крестообразный лабиринт.

Методы. Исследование проводили на 40 крысах-самцах массой 180 – 200 г. Анализируемое соединение πQ 1968 вводили однократно внутривентриально за 1 ч до эксперимента в дозе 100 мг/кг (эффективная доза при гипоксии). Для оценки эмоционально-поведенческих реакций в обычных условиях и при острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк) использовали приподнятый крестообразный лабиринт, состоящий из двух открытых и двух закрытых рукавов с открытым верхом 50×10 см, расположенных перпендикулярно друг к другу, высотой 1 м над полом. Животное помещали в центр лабиринта и в течение 5 мин регистрировали время пребывания в открытых и закрытых частях лабиринта, число выглядываний из закрытой части и число свешиваний в открытом рукаве. ОГсГк создавали помещением крыс в герметич-

ные индивидуальные камеры объемом 1 л на 20 мин до появления признаков беспокойства. Обработку ведущей видеорегистрации экспериментов проводили с использованием программного обеспечения RealTimer компании OpenScience. Статистическую обработку результатов опытов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты. В условиях нормоксии соединение πQ 1968 достоверно увеличивало время пребывания животных в открытой части лабиринта (на 10,32 %), снижало время нахождения в закрытых рукавах (на 5,72 %), число выглядываний из закрытой части (на 69,23 %) и число свешиваний в открытом рукаве (на 60,61 %), что может свидетельствовать о снижении уровня эмоциональной тревожности (ЭТ) и ориентировочно-исследовательской активности (ОИА) животных. ОГсГк увеличивала ЭТ, и снижала ОИА интактных животных, что говорит о гипоксии как о мощном стрессовом факторе. Применение πQ 1968 в условиях острой гипоксии по сравнению с контролем понижало ЭТ животных (увеличение времени пребывания в открытой части лабиринта на 58,12 %), увеличивало ОИА (повышение числа выглядываний на 35,29 % и свешиваний с открытых площадок лабиринта на 80,00 %), что может свидетельствовать о стресс-протекторных свойствах препарата πQ 1968.

Выводы. Новое производное аскорбиновой кислоты под лабораторным шифром πQ 1968 в обычных условиях оказывает психоседативное действие на ЦНС. В условиях острой гипоксии πQ 1968 проявляет выраженный анксиолитический эффект, что повышает адаптационные возможности крыс в условиях стресса и согласуется с его психоседативной активностью в обычных условиях.

Механизм действия производного алкенилимидазола при гемической гипоксии

В. Е. Новиков¹, П. Н. Одринский²

¹ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск;

²Брянский государственный университет им. акад. И. Г. Петровского, Брянск

Цель. Изучить влияние нового комплексного соединения алкенилимидазола (шифр Аллим-2) на показатели окислительного обмена.

Методы. Исследуемое соединение вводили мышам внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг. Потребление кислорода определяли в аппарате закрытого типа конструкции С. В. Миропольского (мл/мин/100 г массы). Ректальную температуру измеряли термометром ТПЭМ-1. Острую гемическую гипоксию (ОГсГ) вызывали подкожным введением натрия нитрита в дозе 400 мг/кг. Разобщитель окислительного фосфорилирования 2,4-динитрофенол (2,4-ДНФ) и ингибитор глюко-неогенеза триптофан вводили в дозе 5 мг/кг внутривентриально.

Результаты. В опытной группе мышей спустя 1 ч после введения изучаемого соединения потребление кислорода снижалось на 19 %, через 3 ч — на 11 %. По прошествии 6 часов и через сутки потребление кислорода мышами возвращалось к исходному уровню. Через 1 ч после введения соединения ректальная температура опытных животных снижалась на 13 %, через 3 ч — на 7 %, через 6 часов температура возвращалась к исходным значениям. В условиях ОГсГ 2,4-ДНФ уменьшал продолжительность жизни мышей на 21 %. Вещество Аллим-2 продлевало жизнь животных в этих условиях на 65 %. При сочетанном введении Аллим-2 и 2,4-ДНФ продолжительность жизни опытных животных не отличалась от контрольной группы, а по сравнению с животными, получавшими только 2,4-ДНФ была на 53 % больше. Вероятно, Аллим-2 ингибирует нефосфорилирующие реакции окисления, способствуя экономному использованию кислорода для энергообеспечения жизненно важных органов. Профилактическое введение Аллим-2 на фоне действия триптофана в условиях ОГсГ увеличивало время жизни мышей на 42 % по сравнению с животными, получавшими только триптофан. Эти результаты свидетельствуют о способности соединения повышать резистентность животных в условиях острой гипоксии, в том числе за счет активации глюкогенных реакций. Таким образом, Аллим-2 снижает окислительный обмен,

рационализирует потребление кислорода, препятствует его расходу на окисление не связанное с фосфорилированием, тем самым сохраняет кислород для синтеза макроэргов в дыхательной цепи митохондрий. Такой механизм, возможно, и обеспечивает антигипоксикантные свойства соединения.

Выводы. Аллим-2 угнетает окислительный обмен, повышает продолжительность жизни мышей в условиях ОгГ. Механизм антигипоксического действия, вероятно, связан с оптимизацией использования кислорода в реакциях аэробного окисления, стимуляцией глюконеогенеза и анаэробных метаболических путей получения энергии.

Влияние настойки пустырника на светочувствительность сетчатки глаза и время зрительно-моторной реакции у лиц с повышенной тревожностью

К. Б. Ованесов

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ставрополь

Распространенным способом коррекции незначительных психических расстройств, которые сопровождаются ограничением световосприятия, является применение седативных препаратов. В связи с этим, была предпринята попытка выявить, каким образом настойка пустырника изменяет светочувствительность сетчатки глаза и скорость ответа на зрительный стимул у людей, демонстрирующих повышенный уровень тревожности.

Исследования проведены с участием 17 испытуемых обоего пола в возрасте 19–23 лет, у которых при помощи опросников Тейлора и HADS выявлялась клинически выраженная тревога. До начала приема препаратов у всех испытуемых определяли порог яркостной чувствительности сетчатки (ПЯЧ), измеряемый в Кд/м², и время сенсомоторной реакции (ВСМР). Оценивали величины показателей в макулярной и парамакулярной областях сетчатки. Определения производились при помощи компьютерного программного комплекса «Окуляр». После этого все испытуемые были разделены на две подгруппы. В первой (10 человек, настойка пустырника дважды в день в стандартной разовой дозировке; 10 дней). Вторую подгруппу составили 7 человек, служившие контролем (плацебо слепым методом). Повторную оценку зрительных функций и уровня тревоги производили после первого использования веществ и по окончании их применения.

У тревожных субъектов имело место некоторое ограничение световосприятия в сравнении со здоровыми испытуемыми. Однократный прием настойки пустырника не вызывал существенных сдвигов в функционировании зрительного аппарата. Длительное использование седативного средства приводило к значительному снижению ПЯЧ в среднем по группе (с 0,4048 до 0,2953; на 17 %; $p < 0,01$). Характерно, что улучшение световоспринимающих свойств сетчатки наблюдалось во всех ее отделах, и данный сдвиг носил достоверный характер. Этому сопутствовало и снижение уровня тревожности, иногда весьма значительное (на 18 %; $p < 0,01$). Ускорялась и реакция на световой стимул, что проявлялось достоверным укорочением ВСМР (с 0,42 до 0,37 с; $p < 0,05$). Позитивные эффекты настойки пустырника полностью нивелировались спустя месяц после окончания приема препарата.

Улучшение зрительных функций и скорости реагирования на стимул может вносить определенный вклад в формирование противотревожного эффекта настойки пустырника.

Растительные адаптогены оптимизируют световосприятие у молодых людей

К. Б. Ованесов, Э. Б. Арушанян

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ставрополь

Цель. Как известно, улучшение работы зрительного анализатора является неотъемлемым компонентом в формировании адаптивных реакций. Оценивалось влияние некоторых растительных адаптогенов на светочувствительность сетчатки глаза у молодых людей.

Методы. В тестированиях принимали участие 67 молодых людей обоего пола в возрасте 19–23 лет. У всех испытуемых до и после использования препаратов кампиметрическим методом определяли световоспринимающую функцию глаза, о которой судили по абсолютной величине порога яркостной чувствительности сетчатки (ПЯЧ, измеряемого в Кд/м²) отдельно в макулярной области и периферических зонах. Испытуемые по 10 дней принимали билобил (18 человек; 40 мг три раза в сутки), элеутерококк (10 человек; 100 мг дважды в сутки) и тонизид (биодобавка к пище, содержащая комплекс растительных адаптогенов с общеукрепляющими и тонизирующими свойствами) (9 человек; 4 г однократно утром). Каждая группа имела собственный контроль с плацебо слепым методом. Статистическими методами сравнивали между собой данные первичных и повторных определений (критерий знаков).

Результаты. Билобил существенно повышал световосприятие (ПЯЧ по всему полю зрения снижался с 0,72 до 0,55 Кд/м², что составило 23 %; $P < 0,01$). Наиболее очевидным подобный эффект оказывался в вечерние часы (понижение порога на 35 % против 11 % утром). Элеутерококк также приводил к некоторому, хотя и недостоверному, улучшению световосприятия (приблизительно на 7 %), в основном за счет периферических образований. Тонизид также несколько повышал светочувствительность парамакулярных ретинальных структур. Выраженность эффекта элеутерококка и тонизида зависела от исходного функционального состояния сетчатки. В наибольшей степени позитивные сдвиги ретинальной активности были характерны для лиц с изначально высокими показателями ПЯЧ.

Выводы. Растительные адаптогены, возможно, могут проявлять свое психотропное действие и за счет повышения световосприятия.

Влияние синтетических аналогов прогестерона на экспрессию генов факторов резистентности (мРНК MRP1 и BCRP) к доксорубину в клетках рака молочной железы человека

Е. В. Одинцова, Т. А. Федотчева, Н. Л. Шимановский

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Цель. Изучение влияния синтетического гестагена Бутерола и препаратов сравнения прогестерона и медроксипрогестерона ацетата на экспрессию мРНК MRP1 белка (Multidrug Resistance Protein 1) и BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) — транспортеров ксенобиотиков — в культуре MCF-7/R (рак молочной железы человека) резистентной к доксорубину как возможному механизму сенсибилизации резистентных клеток к доксорубину.

Методы. Клетки MCF-7/R инкубировали в присутствии гестагенов: Бутерола (нового синтетического гестагена, обладающего цитостатической и химиосенсибилизирующей активностью), медроксипрогестерона ацетата (МПА) и прогестерона, в конечной концентрации 10^{-5} М, в течение 2, 4, 6, 8 и 10 сут. Уровень экспрессии мРНК MRP1 и BCRP в клетках, подвергшихся воздействию гестагенов, относительно контрольных образцов (клеток, инкубированных в тех же условиях, но без гестагенов) определяли методом РЕАЛ-ТАЙМ ПЦР с интеркалятором SYBR Green I. Относительная количественная оценка уровня экспрессии мРНК была произведена с помощью «математической модели анализа количественной оценки экспрессии методом РТ-ПЦР» (M. W. Pfaffl et al., 2000).

Результаты. Бутерол при инкубации 2–6 сут не влиял на экспрессию мРНК MRP1 и BCRP. Однако, начиная с 6 сут, уровень экспрессии мРНК MRP1 под влиянием Бутерола снижался на 50 %, тогда как прогестерон и МПА усиливали экспрессию данного гена в среднем на 30 % на протяжении всего срока инкубации. Также Бутерол максимально, по сравнению с другими гестагенами, снижал уровень экспрессии мРНК BCRP. Так, при инкубации с Бутеролом экспрессия BCRP снижалась более чем на 70 %, при инкубации с прогестероном на 50 %, а при инкубации с МПА — на 40 %. Усиление цитостатического действия доксорубина в клетках MCF-7/R также наблюдалось на 6-е сутки инкубации с гестагенами.

Выводы. Одним из механизмов сенсibilизации клеток рака молочной железы к доксорубину является снижение экспрессии мРНК MRP1 и BCRP белка на 6–8-е сутки. Работа выполнена в рамках программы развития НИУ ГОУ ВПО РГМУ 2010–2019, ПНР-2, персонализированная медицина.

Влияние ГСБ-106 на тревожность в условиях стрептозоциновой модели болезни Альцгеймера у крыс

И. В. Озерова, В. И. Посева, И. Г. Капица, Е. А. Иванова, А. В. Тарасюк

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Одним из важнейших патогенетических факторов развития болезни Альцгеймера (БА) является дефицит нейротрофических факторов, в том числе инсулин-подобных факторов роста. Современными исследователями БА рассматривается как диабет 3 типа (Salkovic-Petrisic, 2007, De la Monte, 2011). Это состояние моделируется интрацеребровентрикулярным введением диabetогенного токсина стрептозоцина (СТЗ). Цель: изучить поведенческие эффекты димерного дипептидного аналога BDNF, ГСБ-106 (дизайн и синтез осуществлен в отделе химии НИИ фармакологии) на модели БА у крыс.

Методы. Эксперименты выполнены на 4 группах крыс — самцов Вистар ($N = 10$ в каждой группе). Крысам группы I в боковые желудочки мозга вводили 0,9 % NaCl, группам II, III, IV — СТЗ (3 мг/кг). Животным группы III в течение 14 дней до операции, а группы III и IV 28 дней после операции вводился ГСБ-106 0,1 мг/кг в/б. Проводили тест вынужденного плавания по Nomura с использованием 4-камерной установки (сосуд, наполненный водой 25 °С, 64 × 30 × 42 см, разделенный на 4 отсека с вращающимися колесами), разработанной в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова, с автоматической регистрацией числа оборотов колес для каждого животного в течение 10 мин.

Результаты. У крыс группы активного контроля отмечалась тенденция к уменьшению числа оборотов колес, однако, эти изменения не достигают уровня достоверности. Коэффициент корреляции (K_c) между числом оборотов в первые и последние 5 мин у крыс группы активного контроля снижен по сравнению с группой пассивного контроля. Согласно полученным ранее данным (Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина и соавт., 1994) такое снижение K_c позволяет предполагать наличие у крыс состояния повышенной тревожности. Субхроническое введение соединения ГСБ-106 в условиях комбинированного (профилактического и лечебного) либо только лечебного режимов полностью восстанавливало этот показатель до уровня группы пассивного контроля, подобно эффекту известных анксиолитиков в тесте вынужденного плавания.

Выводы. 1. Интрацеребровентрикулярное введение СТЗ ведет к развитию у крыс повышенной тревожности. Выявленный факт соответствует данным S. Pinton (2011), описавшего анксиогенное состояние у мышей после введения СТЗ. 2. Соединение ГСБ-106 в условиях модели БА оказывает анксиолитическое действие по показателю K_c в тесте вынужденного плавания. Указанный эффект проявляется при системном введении этого дипептида, что составляет его отличие от исходной молекулы BDNF, эффективной лишь при непосредственном подведении к структурам мозга.

Антигипоксанты в современной клинической практике

С. В. Оковитый, Д. С. Суханов

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разнообразной патологии. В наиболее общем виде гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. В основе характерных для всех форм гипоксии нарушений лежит недостаточность ведущей клеточной энергопродуцирующей системы — митохондриального окислительного фосфорилирования.

Для улучшения энергетического статуса клетки могут быть использованы несколько подходов: 1) повышение эффективности использования митохондриями кислорода вследствие предупреждения разобщения окисления и фосфорилирования, стабилизации мембран митохондрий; 2) ослабление ингибирования реакций цикла Кребса, особенно поддержание активности сукцинатаксидазного и сукцинатдегидрогеназного звеньев; 3) возмещение утраченных компонентов дыхательной цепи; 4) формирование искусственных редокс-систем, шунтирующих перегруженную электронами дыхательную цепь; 5) экономизация использования кислорода и снижение кислородного запроса тканей, либо ингибирование путей его потребления, не являющихся необходимыми для экстренного поддержания жизнедеятельности в критических состояниях (нефосфорилирующее ферментативное окисление); 6) увеличение образования АТФ в ходе гликолиза без увеличения продукции лактата; 7) снижение расходования АТФ на процессы, не определяющие экстренное поддержание жизнедеятельности в критических ситуациях (различные синтетические восстановительные реакции, функционирование энергозависимых транспортных систем и т.д.); 8) введение извне высокоэнергетических соединений.

В настоящее время одним из путей реализации этих подходов является применение препаратов — антигипоксантов. Классификация антигипоксантов (С. В. Оковитый, А. В. Смирнов, 2005): 1) ингибиторы окисления жирных кислот; 2) сукцинатсодержащие и сукцинатабразующие средства; 3) естественные компоненты дыхательной цепи; 4) искусственные редокс-системы; 5) макроэргические соединения.

Применение данных препаратов имеет широкие перспективы, поскольку антигипоксанты нормализуют саму основу жизнедеятельности клетки — ее энергетику, определяющую все остальные функции. Практическое использование препаратов данного класса должно основываться на раскрытии их механизмов антигипоксического действия, учете фармакокинетических особенностей, результатах крупных рандомизированных клинических исследований и экономической целесообразности.

Фармакологические основы применения гепатотропных препаратов

С. В. Оковитый¹, Д. С. Суханов²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Повреждения печени, вовлекающей во многие патологические процессы, вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты. Основной целью при лечении болезней печени или их осложнений является устранение этиологических факторов и основных патогенетических механизмов заболевания. Конечной целью является восстановление морфологической и функциональной полноценности печени пациента.

Методы. Среди лекарственных средств, используемых для лечения заболеваний печени, можно выделить сравнительно небольшую группу лекарств, для которых гепатотропное действие является основным, преобладающим или имеющим самостоятельное клиническое значение. В нашей стране традиционно их называли гепатопротекторами. Предполагается, что действие этих препаратов направлено на повышение устойчивости органа к воздействию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенеративных процессов в печени.

Результаты. На сегодняшний день, термин «гепатопротекторы» уже не является исчерпывающе описывающим группу препаратов, входящих в нее. Так, истинное защитное действие в отношении клеток печени демонстрирует очень ограниченное число препаратов в отношении узкого спектра токсикантов. У многих препаратов, входящих в эту группу протективное действие вообще отсутствует. Кроме того, сложно представить, что более чем при 100 различных поражениях и заболеваниях печени, гепатопротекторы могут оказывать при разной патологии одина-

ковый защитный эффект. Также следует отметить, что, несмотря на большое число научных исследований и многолетний клинический опыт использования гепатопротекторов, границы применения этой группы препаратов до сих пор четко не очерчены в силу того, что многие из проводившихся клинических исследований не отвечают современным принципам доказательной медицины. Возможно, более рационально говорить не о «гепатопротекторных», а о «гепатотропных» средствах, так как это термин позволяет объединять в рамках одной фармакотерапевтической группы самые различные препараты, обладающие тем или иным влиянием на печень.

Выводы. Применение гепатотропных средств при поражениях печени различной этиологии является обоснованным с точки зрения механизмов патогенеза данной патологии, однако требует дополнительных доказательств их клинической эффективности. Важным фактором является отсутствие выраженной токсичности у препаратов этой группы и небольшое число побочных эффектов, даже при значительном поражении паренхимы печени.

Липидснижающие свойства глутамил-триптофана и его липофильных производных

И. В. Окуневич¹, Н. Р. Евдокимова¹, Т. А. Кудрявцева¹, В. С. Смирнов², Н. С. Сапронов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург;

²ЗАО МБНПК «Цитомед», Санкт-Петербург

Цель. В хроническом опыте определяли специфическую гиполлипидемическую активность глутамил-триптофана (EW) в дозе 100 мкг/кг и двух его производных: R1-EW и R2-EW в трех дозах (0,01 – 10 – 100 мкг/кг) в сравнении с препаратом Липантил (Л) в дозе 50 мг/кг.

Методы. Изучаемые соединения вводили 150 крысам-самцам линии Вистар (240 – 250 г, 24 дня, внутрибрюшинно) на фоне алиментарной дислипотеинемии (ДЛП), созданной гиперхолестеринемической (ГХС) диетой. Использовали стандартные наборы для определения в сыворотке крови уровней общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Рассчитывали содержание атерогенных ЛП низкой плотности (ХС ЛПНП) и индекс атерогенности (ИА).

Результаты. Под влиянием EW наблюдалось выраженное гиполлипидемическое действие: снижение уровня общего ХС на 49,3 %, ТГ — 39,6 %, ХС ЛПНП — 69,4 %, уменьшение в 5 раз ИА по сравнению с животными, получавшими только ГХС диету. Наблюдаемые эффекты были близки препарату сравнения Л. Оба новых производных EW препараты R1-EW и R2-EW в 3-х возрастающих дозах оказались активными в снижении от 46,5 % до 20,1 % повышенного уровня ТГ. У препарата R1-EW (0,01 и 100 мкг/кг) имелось снижение общего ХС. При применении R1-EW во всех трех дозах и R2-EW (0,01 мкг/кг) снижена в 1,5 – 2,4 раза расчетная величина ИА. Под влиянием R1-EW в трех дозах и R2-EW (0,01 мкг/кг) отмечено увеличение от 41,9 % до 71,0 % концентрации ХС антиатерогенных ЛПВП. У препарата R1-EW (0,01 мкг/кг и 10 мкг/кг) обнаружено уменьшение содержания ХС атерогенных ЛПНП и повышение концентрации ХС антиатерогенных ЛПВП сыворотки крови. У R1-EW в дозе 100 мкг/кг на 42 % снижена величина расчетного ИА по сравнению с животными, получавшими только ГХС диету.

Выводы. В условиях экспериментально вызванной атерогенной ДЛП у EW выявлены гиполлипидемические свойства, близкие липидснижающему препарату сравнения Л. Аналог EW препарат R1-EW оказался более эффективным, чем R2-EW в снижении экспериментальной гиперхолестеринемии у крыс. Новые липофильные аналоги EW-препараты R1-EW и R2-EW уменьшают гипертриглицеридемию сыворотки крови и лишены неблагоприятного гепатомегалического действия на печень. Изучение производных EW имеет перспективы для изыскания веществ, корректирующих нарушения липидного обмена.

Лечение артериальной гипертензии с сопутствующими заболеваниями печени на уровне скорой медицинской помощи в условиях реальной практики

Ш. М. Омаров, Р. Г. Магомедова, М. Г. Атаев, З. Ш. Магомедова, Р. Т. Алхазова, П. М. Магомедова, Х. Н. Насруллаева

Дагестанская государственная медицинская академия Минздрава России, Махачкала

Цель. Изучение фармакотерапии больных артериальной гипертензией (АГ) и хроническими заболеваниями печени (ХЗП) в реальных условиях на уровне скорой медицинской помощи г. Махачкала.

Методы. Сравнительный анализ данных из сопроводительных листов скорой медицинской помощи (СМП) 51202 взрослым больным, обратившимся в 1999 – 2009 годы в г. Махачкала по поводу АГ и ХЗП. Причиной вызова СМП в 50436 случаях была АГ, в 766 случаях — АГ с ХЗП, из которых 44 больных страдали хроническим вирусным гепатитом В или С, 138 — алкогольной болезнью печени, 564 — циррозом печени. Дизайн работы — сравнительное фармакоэпидемиологическое исследование лечения АГ и АГ + ХЗП.

Результаты. В основном врачи бригад СМП вводили больным от 1 до 4 лекарственных средств (ЛС) не зависимо от пола и возраста больных АГ и ХЗП. Полипрагмазия (назначение одновременно 4 и более препаратов) наблюдается в среднем в 24 – 26 % случаев, чаще при оказании СМП больным пожилого возраста. В структуре ЛС, назначаемых врачами СМП при АГ и ХЗП, первые места по частоте занимают спазмолитики (133 %), трети больных вводилось несколько спазмолитиков), ненаркотические анальгетики (56 %) и метаболики (49 %), то есть препараты, не рекомендованные при данных патологиях. Рекомендованные доказательной медициной ЛС для лечения АГ встречались в назначениях врачей в 9 % случаев. До 20 % больных получили ЛС психодепрессивного действия: седативные, нейролептики, гистаминоблокаторы. При оказании СМП больным АГ и ХЗП использованы следующие ЛС, действующие на сердечно-сосудистую систему: гипотензивные, симпатомиметики, сердечные гликозиды, антиаритмики, диуретики и инфузионные растворы. Анализ структуры ЛС при оказании СМП больным АГ показал, что удельные веса часто используемых ЛС практически одинаковые с таковыми у больных АГ и ХЗП. В 95 % случаев больным АГ вводились ЛС с сомнительным антигипертензивным действием: спазмолитики, седативные, гистаминоблокаторы и др. При АГ с сопутствующими ХЗП назначались в основном ненаркотические анальгетики и спазмолитики. Практически все больные получали потенциально гепатотоксичные ЛС: нестероидные противовоспалительные и седативные средства.

Выводы. В четверти случаев наблюдается полипрагмазия на уровне оказания скорой медицинской помощи больным АГ и ХЗП, особенно в пожилом возрасте. Врачи СМП игнорируют основы доказательной медицины и придерживаются старых неэффективных схем терапии АГ.

Апитерапия в комплексном лечении сахарного диабета

Ш. М. Омаров, З. Ш. Магомедова, З. М. Омарова

Дагестанская государственная медицинская академия Минздрава России, Махачкала

Большая социальная значимость сахарного диабета (СД) состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности в связи с поздними сосудистыми осложнениями (М. Ш. Шамхалова, З. Ш. Магомедова). Изучить особенности клинического и иммунного статуса у больных СД и оценить роль иммуномодуляторов прополиса и маточного молочка в комплексной терапии СД.

Всем больным проводились общепринятые клинико-лабораторные исследования, а также иммунологическое исследование, которое включало изучение субпопуляционного состава лимфоцитов в соответствии с кластерами дифференцировки клеток с помощью моноклональных антител, определение содержания им-

муноглобулинов классов А, М, G, а также уровень GADA, ICA, IAA. Кроме этого всем больным определяли гликозилированный гемоглобин (HbA1), С-пептид. Диабетические аутоантитела к IAA, ICA и GAD определяли методом твердофазного непрямого иммуноферментного анализа, количество сывороточных IgA, IgG, IgM в сыворотках и других биологических жидкостях человека — методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, содержание С-пептида в сыворотке крови стандартными наборами для радиоиммунологического определения человеческого С-пептида.

Под влиянием настойки прополиса и апилака у больных положительная динамика в состоянии иммунитета сочеталась с улучшением самочувствия больных: исчезновение жажды, никтурии, сухости во рту, уменьшение слабости и усталости, уменьшение болей и судорог в нижних конечностях, наступление компенсации заболевания в более короткие сроки по сравнению с традиционной терапией. После проведенного лечения апипрепаратами у больных СД1 отмечается достоверное повышение IgG от $9,12 \pm 0,24$ до $9,92 \pm 0,24$ г/л, $P < 0,05$). Анализ значений ICA показал, что комбинированное лечение в основной группе привело к незначительному снижению ICA, а монотерапия инсулином сопровождалась некоторым повышением титра IAA и GADA. После лечения прополисом и апилаком у больных основной группы достоверно уменьшились гликемия от $14,1 \pm 1,17$ до $5,6 \pm 0,12$ ммоль/л ($P < 0,001$), глюкозурия и суточная доза инсулина от $40,67 \pm 2,12$ до $33,7 \pm 1,57$ ЕД/сут ($P < 0,001$), а также уменьшилось потребление инсулина на кг веса больного от $0,79 \pm 0,03$ до $0,67 \pm 0,03$ ЕД/кг ($P < 0,001$).

Включение в комплексное лечение больных СД1 прополиса и апилака способствует улучшению клинических, лабораторных и иммунологических показателей, что в сочетании с хорошей переносимостью открывает перспективу их использования в комплексном лечении больных сахарным диабетом.

Скрининг антимикробной активности новых производных пириимидина

А. А. Осипова, А. В. Дубицкая

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Цель. Поиск антибактериальных свойств новых не описанных в литературе ранее соединений, содержащих в качестве структурного элемента пириимидин. В связи с этим выделяются следующие задачи: изучение качественного соотношения «структура – свойство» для новых соединений; изучение спектра антимикробного действия новых соединений методом двойных серийных разведений на жидкой питательной среде; изучение скорости формирования резистентности; изучение мишени и механизма действия перспективных веществ.

Методы. Математические: методы математической статистики и машинного обучения для построения моделей, позволяющих по описанию структур химических соединений предсказывать их свойства с применением свободно доступных через Интернет вычислительных ресурсов. *In vitro*: метод двойных серийных разведений на жидкой питательной среде для определения спектра антимикробного действия; метод оценки скорости формирования устойчивости; методы, связанные с изучением мишени и механизма действия перспективных веществ. В качестве тестовых культур микроорганизмов использовались штаммы из Американской коллекции типовых культур и выделенные из клинического материала: *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *B. cereus*, *St. haemolyticus*, *Candida albicans*.

Результаты. Новые соединения протестированы с помощью программы PASS Online, установлено, что с вероятностью более 40 % вещества будут обладать антимикробной активностью, найдена зависимость между функциональными заместителями и процентом проявления активности. Антимикробная активность подтверждена методами *in vitro*, установлены значения минимальной подавляющей концентрации (МПК). В результате изучения антимикробной активности к соединениям установлено, что большинство из них проявляют слабую или среднюю активность в отношении грамположительных микроорганизмов и слабую активность в отношении грамотрицательных штаммов тестовых микроорганизмов. Для отдельных соединений получены весьма перспективные

показатели (МПК менее 10 мкг/мл). К веществам не было выявлено формирования резистентности у исследуемых культур при пассаже в течение 4 недель. Предположительный антимикробный механизм действия веществ связан с нарушением синтеза белка.

Выводы. Полученные результаты позволяют выделить соединения с функциональными заместителями (фтор, нитрогруппа) наиболее перспективные для модификации и изучения биологической активности с показавшим наибольшую активность фармакофором и дальнейшего изучения в эксперименте на животных.

Оценка фармакологической коррекции сепсиса у крыс с помощью экзогенного препарата белка теплового шока 70 кДа

В. Ф. Остров¹, М. Б. Евгеньев², А. Н. Мурашев¹

¹Филиал ФГБУН «Институт биоорганической химии им. Ю. А. Овчинникова и М. М. Шемякина» РАН, Пуцино;

²Институт молекулярной биологии им. Энгельгардта, Москва

Цель. Моделирование грам⁺ и грам⁻ сепсиса у крыс. Использование данной модели для исследования потенциально новых фармакологических агентов, способных повлиять на развитие данного токсического процесса.

Методы. Сепсис моделировали на крысах Sprague Dawley с помощью внутривенной инъекции липополисахарида из *E. coli* и липотейхоевой кислоты из *S. aureus* (грам⁻ и грам⁺ сепсис соответственно). Препарат человеческого белка теплового шока 70 кДа (БТШ70), полученный с помощью генно-инженерных методов в культуре эукариотических клеток, вводили внутривенно за 15 мин до токсинов или через 15 мин после. Таким образом, оценивали профилактическое и терапевтическое действие препарата. Для описания состояния организма животного и развития патологического процесса использовали параметры гемодинамики, гемостаза и биохимии крови. Наблюдали выживаемость животных в течение 3 сут.

Результаты. В контрольной группе животных как грам⁻, так и грам⁺ сепсис характеризуется резким падением артериального давления в течение получаса после введения токсинов, что зачастую приводит к коллапсу сердечно-сосудистой системы и смерти животного. Также характерной чертой сепсиса является выраженный ДВС-синдром. Угнетение фибринолитической активности наряду с увеличением свертывания крови приводит к поражению микрососудистого русла и как следствие к полиорганной недостаточности. При профилактическом (но не при терапевтическом) введении БТШ70 отмечается статистически достоверное увеличение выживаемости животных с 17 до 70 % для грам⁻ сепсиса, и с 50 до 90 % при грам⁺.

Выводы. Таким образом, лабораторный препарат БТШ70 при профилактическом введении оказывает защитное влияние при моделировании сепсиса у крыс. Отличие в действии препарата при терапевтическом введении возможно объясняется патологическим механизмом сепсиса, который будучи запущен в организме развивается стремительно и формирует порочный круг, когда физиологические системы в следствие нарушения их функционирования стимулируют разрушение других систем, функционально тесно с ними связанных.

Ноопепт — инновационная молекула: итоги и перспективы применения

Р. У. Островская, Т. А. Гудашева,

Т. А. Воронина, С. Б. Середенин

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Дипептиды обладают более высокой стабильностью и биодоступностью для мозга, чем пептиды сложной структуры. Дизайн когнитотропных дипептидов базировался на идее имитации структуры пирacetама и N-концевой группы основного метаболита пептида памяти, вазопрессина (Gudasheva et al., 1996). Созданный на основании этой концепции N-фенилацетил-пролил-глицина этиловый эфир (ноопепт), отобран в качестве системно-активного препарата, проявляющего спектр когнитивных, анксиолитических и нейропротективных эффектов (Seredenin et al, 1994; Ostrovskaya et al., 1994,2007). Цель работы — обобщить результаты клини-

ческого изучения ноопепта (Н) при мягких когнитивных нарушениях (МКН) и обсудить перспективы его применения по новым показаниям.

Психо-физиологическое тестирование CANTAB, самооценка, когнитивные тесты BCRS, MMSE, тест Спилберга – Ханина, спектр-анализ ЭЭГ. Мультицентровые исследования Н. продемонстрировали его высокую активность у больных с МКН посттравматического и церебро-васкулярного генеза (www.nooperpt.ru; фирма ЛЕККО). Эффективность Н. на моделях болезни Альцгеймера (БА), способность ослаблять токсичность β -амилоида, оказывать многокомпонентное нейропротективное действие, повышать экспрессию BDNF, NGF и чувствительность нейронов к ацетилхолину, снижать активность стресс-индуцируемых протеинкиназ в сочетании с низкой токсичностью Н. и пероральной доступностью указывают на целесообразность клинического изучения Н. как средства предотвращения перехода МКН в Б. Современные представления об общности ряда механизмов БА и диабета диктуют необходимость изучения Н. на экспериментальных моделях диабета, а в случае позитивных результатов — оценки его клинической эффективности при диабете. Известно, что повышение внутриглазного давления ведет к усилению ПОЛ, активации стресс-индуцируемых киназ, накоплению глутамата, снижению аксонального транспорта нейротрофинов к сетчатке. Такие свойства Н. как активация эндогенных антиоксидантных систем, угнетение MAPK, ослабление глутаматной нейротоксичности, усиление экспрессии нейротрофинов могут обусловить эффективность Н. при глаукоме. Эти же свойства диктуют необходимость изучения влияния Н. на активность антиконвульсантов. Сочетание нейропротективного, противовоспалительного антиромботического эффектов определяют перспективность изучения инъекционной формы Н. при инсультах.

Изучение фундаментальных механизмов действия Н. вносит вклад в развитие теоретических и прикладных аспектов фармакологии эндогенных регуляторов.

Диол — новый агент для разработки противопаркинсонических средств

А. В. Павлова, Т. Г. Толстикова,
К. П. Волчо, О. В. Ардашов

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» СО РАН, Новосибирск

Цель. Изучение противопаркинсонической активности и проведение расширенного фармакологического исследования диола — гидроксипроизводного пара-ментанового ряда природного происхождения.

Методы. Для исследования воздействия диола на центральную нервную систему использовали модели: взаимодействие с L-ДОФА, никотиновая и коразоловая токсичность, ареколиновый тремор, хлоралгидратовый сон, открытое поле. Противопаркинсоническую активность изучали на модели паркинсонического синдрома, вызванного введением нейротоксина МФТП, моделях каталепсий, вызванных введением галоперидола и трифтазина. Содержание дофамина в стриатуме головного мозга крыс определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Влияние диола на жизненно важные органы и системы оценивали по общему состоянию животных, общему и биохимическому анализу крови, гистологическому исследованию внутренних органов животных.

Результаты. По результатам исследований обнаружили, что диол оказывает потенцирующее действие на дофаминергическую систему головного мозга, проявляет антагонистические свойства по отношению к м- и н-холинорецепторам. Диол обладает выраженной противопаркинсонической активностью. Введение диола в дозе 20 мг/кг как однократно, так и длительно практически полностью устраняет олигокинезию, вызванную введением МФТП, препятствует развитию пилоэрекции и саливации, снижает выраженность тремора и ригидности. Также установили, что данный агент повышает уровень дофамина в стриатуме головного мозга крыс, уменьшая токсическое действие МФТП. Диол полностью устранял развитие галоперидоловой каталепсии и сокращал продолжительность трифтазиновой каталепсии, что доказывает его противопаркинсоническую активность. Диол проявил анальгенти-

ческую активность в тесте на висцеральную боль «кукусные корчи». Безвредность диола была изучена в длительном эксперименте на крысах. В результате эксперимента доказано отсутствие токсического воздействия диола на жизненно важные органы крыс. При исследовании острой токсичности было установлено, что LD_{50} диола составляет 4250 мг/кг при однократном внутривенном введении для мышей, в то время как для леводопы при аналогичном способе введения $LD_{50} = 2363$ мг/кг. что в ниже, чем леводопа.

Выводы. Диол — полифункциональный агент, одномоментно проявляющий выраженную противопаркинсоническую активность, противосудорожный и анальгетический эффект можно рекомендовать для дальнейших доклинических испытаний в качестве нового противопаркинсонического средства.

Механизмы иммуносупрессивного действия флавоноидов корней солодки в различные фазы развития иммунного ответа *in vivo*

С. И. Павлова^{1/2}, Д. З. Албегова¹, А. А. Кягова¹,
Г. В. Кукушкин¹, И. Г. Козлов^{1/2}

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева Минздрава России, Москва

В нашей лаборатории было выявлено, что препарат флавоноидов корней солодки (ФКС, стандартизирован по галловой кислоте) обладает иммуносупрессивными эффектами в различных моделях иммунопатологических процессов у мышей. Целью настоящего исследования стало изучение механизмов иммуносупрессивного действия ФКС.

Опираясь на современные исследования, доказывающие, что некоторые растительные полифенолы эффективно ингибируют активность внутриклеточных сигнальных молекул, мы предположили, что ФКС могут влиять как на активацию лимфоцитов, так и реализацию эффекторных функций активированных антиген-специфических лимфоцитов. Используя модель контактной чувствительности (КЧ), индуцированной 2,4-динитрофторбензолом (ДНФБ) у мышей нами изучены механизмы иммуносупрессивной активности в разные фазы иммунного ответа.

На стадии индукции иммунного ответа (через 24 – 48 ч после сенсibilизации ДНФБ) внутривенное введение мышам ФКС (10 мг/кг) уменьшало количество клеток регионарных лимфоузлов за счет снижения их пролиферативного ответа. При этом ФКС не индуцировали апоптоза мононуклеарных клеток регионарных лимфоузлов, но приводили к уменьшению секреции ими ИЛ-2, ИФН γ , ИЛ-4 и увеличению продукции ИЛ-10 и ИЛ-17, что свидетельствует об изменении Т-хелперной регуляции и «переключении» иммунного ответа под влиянием ФКС. На 6-е сутки после сенсibilизации мышей ДНФБ (на стадии сформированных зрелых лимфоцитов-эффекторов) обработка *in vitro* флавоноидами (20 мкг/мл, 30 мин) спленоцитов (или выделенных из них Т-лимфоцитов) с последующим внутривенным введением клеточной суспензии несенсибилизированным мышам, приводила к блокаде адоптивного переноса реакции КЧ. Используя метод иммуномагнитной сепарации, выявлено, что мишенью для ФКС является CD_4^+ незэффекторная субпопуляция, которая при взаимодействии с CD_8^+ клетками-эффекторами вызывает блокаду адоптивного переноса реакции КЧ несенсибилизированным мышам-реципиентам. Данный факт позволил предположить, что CD_4^+ лимфоциты приобретают в процессе обработки ФКС регуляторную функцию.

Таким образом, иммуносупрессивный эффект ФКС *in vivo* может быть реализован в различных фазах иммунного ответа, как за счет «переключения иммунного ответа», так и отрицательной регуляции функциональной активности зрелых эффекторных лимфоцитов.

Оксид азота как фактор регуляции мембранного транспорта натрия

В. П. Панин, А. В. Дубищев, М. И. Панина

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России РФ, Самара

Целью работы была оценка участия оксида азота (NO) в регуляции мембранного транспорта натрия в модельных опытах на сегментах тонкой кишки крысы.

Сегменты тонкой кишки послужили модельным объектом, в котором осуществляются транспортные процессы, аналогичные таковым в нефронах. Данная модель использовалась ранее для анализа действия диуретиков на транспорт ионов и межклеточную проницаемость. У наркотизированных крыс производилась мобилизация тонкой кишки, из которой формировались 8 замкнутых сегментов длиной 3 см. Внутрь сегментов вводился раствор Рингера, сами они помещались в среду инкубации — раствор Рингера, содержащий вместо ионов натрия ионы лития. Количество натрия, перенесенного со стороны слизистой оболочки к серозной при инкубации в течение 4 ч, являлось показателем транспортных процессов. Изучался эффект влияния на транспорт натрия активатора синтеза NO — L-аргинина и блокатора NO-синтазы — N^o-нитро-L-аргинина в концентрации 1 ммоль/л.

При введении L-аргинина было установлено достоверное снижение переноса натрия от мукозной поверхности кишки к серозной: в первые 2 ч — в 1,4 раза по сравнению с контролем, на 3-м часу — менее значительное, а на 4-м часу транспорт натрия практически не отличался от контроля, что свидетельствовало о стабилизирующем влиянии L-аргинина на проницаемость мембран для натрия, проявляющемся, однако, в ограниченном временном диапазоне. При исследовании влияния N^o-нитро-L-аргинина было выявлено снижение транспорта натрия от мукозной поверхности кишки к серозной в 1-й час эксперимента в 1,6 раза по сравнению с контролем, связанное, возможно, с введением в инкубационные среды экзогенных нитрогрупп препарата и стабилизацией биомембран для натрия. На 2-м часу перенос натрия практически не отличался от контроля. На 3-м и 4-м часу было зафиксировано усиление переноса натрия с внутренней поверхности кишки к наружной: в 1,2 раза по сравнению с контролем — за 3-й час и в 1,5 раза — за 4-й час, связанное, по-видимому, с торможением ферментативного клеточного высвобождения эндогенного NO и повышением проницаемости биологических мембран для ионов натрия.

Таким образом, в модельных опытах на отрезках тонкой кишки крыс активатор синтеза NO — L-аргинин вызывает угнетение транспорта натрия от слизистой оболочки кишки к серозной, а блокатор синтеза NO — N^o-нитро-L-аргинин увеличивает перенос натрия через стенку кишечника.

Каликс[4]резорцины — новые системы доставки лекарственных веществ

И. П. Пашина, И. И. Семина, Р. И. Мустафин, А. З. Байчурина, Р. С. Гараев

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России РФ, Казань

Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа спектра психотропной активности комплекса каликс[4]резорцина с транквилизатором фосфабензид с профилем высвобождения лекарственной субстанции из каликсареновой матрицы. Одной из главных проблем современной фармакологии является создание систем доставки лекарственной субстанции к клеткам мишеням. Кроме хорошо известных систем доставки на основе липосом, нанотрубок, фуллеренов и др. в последние годы интенсивно начинают разрабатываться каликсарены, способные образовывать комплексы по типу «гость – хозяин» и доставлять молекулы лекарственных веществ непосредственно к клеткам мишеням.

Объектом исследования явился комплекс каликс[4]резорцина (КР) с двумя молекулами фосфабензида (ФБ). Для исследования нейротропной активности использовали метод «открытое поле». Препараты вводили внутривентриально белым мышам за 30 мин до обучения. Исследование кинетики высвобождения фосфабензида из каликсареновой матрицы проводилось на приборе для опреде-

ления растворения «вращающаяся корзинка» марки «Ergweka» DT-600 (Германия) при pH = 7,4 (среда имитирующая pH при интравентриальном введении). Количество высвободившегося лекарственного вещества определяли спектрофотометрически, при длине волны 267 нм («Perkin Elmer», США). В качестве объектов сравнения были использованы механическая смесь КР с ФБ и субстанции ФБ. Результаты фармакологических экспериментов обрабатывали с применением *t*-критерия Стьюдента.

Результаты фармакологических исследований показали, что ФБ ассоциированный с КР проявляет более выраженную психотропную активность, угнетая исследовательскую и двигательную реакцию белых мышей, соответственно, в 3,9 и 2,7 раза по сравнению с действием самой субстанции ($p < 0,05$). Профиль высвобождения ФБ из каликсареновой матрицы в методе «вращающаяся корзинка» демонстрирует постепенное высвобождение лекарственной субстанции в течение 2 ч. В то же время ФБ, находящийся в механической смеси с КР, высвобождается практически полностью уже в течение первых 30 мин, впрочем, как и индивидуальная субстанция ФБ.

Таким образом, по результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что включение ФБ в матрицу КР значительно повышает нейротропную активность препарата путем его медленного высвобождения из каликсареновой матрицы и поддержания постоянной концентрации лекарственного вещества в крови.

Изучение ангиогенной активности миметика фактора роста нервов дипептида ГК-2

Е. С. Пекельдина, Н. М. Сазонова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Известно, что фактор роста нервов (NGF) помимо ЦНС ингибируется и секретируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов и играет важную роль в регуляции ангиогенеза. Свои ангиогенные эффекты NGF реализует посредством стимуляции TrkA рецепторов, встроенных в клеточную мембрану клеток сосудистого русла. В результате многолетних фундаментальных исследований в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН под руководством член-корр. РАМН Т. А. Гудашевой создана группа низкомолекулярных миметиков NGF, один из которых — дипептид ГК-2, — в экспериментах *in vitro* проявляет агонистические свойства в отношении TrkA рецепторов. Целью настоящего исследования явилось изучение ангиогенных эффектов дипептида ГК-2.

Ангиогенные эффекты дипептида ГК-2 (1 мг/кг/сут, в/м, 14 дней) изучали на модели острой ишемии скелетной мускулатуры задней конечности крысы, которую вызывали резекцией участка бедренной артерии. При помощи световой микроскопии оценивали интенсивность некробиотических процессов и состояние капиллярного русла в икроножной мышце ишемизированной конечности. Для визуализации капилляров использовали синьку Эванса.

Показано, что у контрольных животных основу ткани составляет некробиотически измененная мышца с участками восковидного некроза. Саркоплазма ярко окрашена, гомогенна, поперечная исчерченность отсутствует. Ядра поперечно-полосатых мышц мелкие, гиперхромные или отсутствуют. Сосуды полнокровны, околососудистый отек хорошо выражен, капилляры извитые, мелкие, тонкие, плохо различимы. Таким образом, в результате удаления участка бедренной артерии в икроножной мышце наблюдаются выраженные некротические и некробиотические изменения, сопровождающиеся воспалительной реакцией и расстройством кровообращения. У животных, получавших дипептид ГК-2, микроскопическая картина икроножной мышцы существенно отличается от таковой в контроле — интенсивность альтеративных процессов в мышце этих крыс менее выражена, количество и размер участков восковидного некроза значимо меньше, чем у контрольных крыс. В отличие от контрольных животных эндотелий сосудов четко выражен. Поперечная исчерченность скелетной мускулатуры сохранена. Капиллярная сеть хорошо различима, капилляры идут прямо и располагаются вдоль мышечных волокон.

Дипептид ГК-2 проявляет ангиогенную активность и перспективен для дальнейшего изучения.

Кардиопротекторные эффекты нового производного глутаминовой кислоты в условиях блокады синтеза оксида азота

В. Н. Перфилова, Н. В. Арсенова, Д. Д. Бородин

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Изучение влияния длительного стрессорного воздействия при блокаде синтеза NO на сократительную функцию миокарда и поиск веществ, ограничивающих нарушения ино- и хронотропной функции сердца в данных условиях.

Методы. Эксперименты проводились на 36 беспородных крысах-самцах массой 250 – 280 г. Дозированная стимуляция адreno-рецепторов сердца осуществлялась введением адреналина 0,1 мл (10^{-7} г/мл) на 100 г массы животного. Были сформированы: группа позитивного контроля — интактные животные; 2 группы негативного контроля — стресс + физ. р-р. и стресс + неселективный ингибитор NO-синтаз — нитро-L-аргинин (10 мг/кг); 3 опытные группы — интактные + РГПУ-135 (26 мг/кг); стресс + РГПУ-135; стресс + нитро-L-аргинин + РГПУ-135. Вещества вводили внутривенно до и после стрессирования. Стресс моделировали подвешиванием крыс за дорсальную шейную кожную складку на 24 ч. Затем наркотизированным (хлоралгидрат 400 мг/кг в/б) животным в полость левого желудочка через верхушку сердца вводили катетер для измерения ЧСС, скорости сокращения и расслабления миокарда ($dp/dt+$ и $dp/dt-$).

Результаты. При стимуляции адreno-рецепторов сердца у интактных животных $dp/dt+$, $dp/dt-$ и ЧСС повысились по сравнению с исходными значениями на 31,8 %, 19,9 % и 22,4 % соответственно. У интактных животных, получавших соединение РГПУ-135, при введении адреналина $dp/dt+$ и $dp/dt-$ были выше, чем у группы позитивного контроля, на 35,5 и 48,5 % соответственно, ЧСС практически не изменялась. Длительное 24-часовое стрессорное воздействие приводило к снижению показателей сократимости миокарда у животных, что проявлялось в значительно меньшем увеличении $dp/dt+$, $dp/dt-$ и ЧСС на введение адреналина по сравнению с интактной группой. Еще большая депрессия сократительной функции сердца наблюдалась у стрессированных животных в условиях ингибирования синтеза NO. Соединение РГПУ-135 оказывало кардиопротективное действие при длительном стрессе и дефиците NO, о чем свидетельствуют более выраженный прирост показателей сократимости миокарда при стимуляции адreno-рецепторов сердца по сравнению с соответствующими контрольными группами.

Выводы. Соединение РГПУ-135 повышает функциональные резервы сердца интактных животных, оказывает кардиопротекторное действие в условиях длительного стресса и при блокаде синтеза NO.

Влияние хронических диффузных заболеваний печени на активность изофермента СУР3А4 системы биотрансформации лекарственных средств

В. И. Петров, Н. В. Рогова, В. И. Стаценко,
Я. М. Ледяев, Д. М. Сердюкова, М. В. Геворкян

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Оценить влияние хронических диффузных заболеваний печени (первичный билиарный цирроз, жировой гепатоз печени, хронический вирусный гепатит С, алкогольный фиброз печени) на активность системы ферментной биотрансформации лекарственных средств (СУР3А4) и необходимость изменения режима дозирования лекарственных средств у данной группы пациентов для индивидуализации фармакотерапии.

Методы. В исследование включено 50 пациентов; средний возраст больных составлял $48,7 \pm 28,5$ лет; мужчин — 35 человек (63 %), женщин — 15 человек (27 %), рандомизированные на 5 групп по 10 человек в каждой: 1-я группа пациентов без патологии печени (контрольная группа); 2-я группа пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и сопутствующей гипертонической болезнью II стадии, степень артериальной гипертензии 2, риск 3

(высокий) (ГБ); 3-я группа пациентов с жировым гепатозом печени и сопутствующей ГБ; 4-я группа пациентов с первичным билиарным циррозом печени и сопутствующей ГБ; 5-я группа пациентов с алкогольным фиброзом печени и сопутствующей ГБ.

Результаты. У всех пациентов без патологии печени показатели активности СУР3А4 находились в физиологических значениях и были равны $68,48 \pm 1,45$ нг/мл. У всех пациентов с хроническим вирусным гепатитом С с сопутствующей ГБ активность СУР3А4 была и была равна $29,69 \pm 1,99$ нг/мл. У всех пациентов с жировым гепатозом печени с сопутствующей ГБ активность СУР3А4 была снижена по сравнению с нормой и равна $53,9 \pm 2,45$ нг/мл. У всех пациентов с алкогольным фиброзом печени с сопутствующей ГБ активность СУР3А4 так же была снижена и составляла $43,53 \pm 2,3$ нг/мл. У всех пациентов с первичным билиарным циррозом печени с сопутствующей ГБ активность СУР3А4 была на уровне $39,43 \pm 1,85$ нг/мл, что ниже нормального значения.

Выводы. Таким образом можно констатировать выраженное снижение активности изофермента СУР3А4 у всех групп пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, что говорит о необходимости индивидуального подбора дозировок лекарственных препаратов в данной группе больных, метаболизирующихся через систему изофермента СУР3А4.

Оценка протективного антисурдитантного действия таурепара на орган слуха

Н. Н. Петрова

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Экспериментальное изучение протективной антисурдитантной активности таурепара [N-изопропиламид-2-(1-фенилэтил)аминоэтансульфо-кислоты], синтезированного в НИИЭМ РАМН, на модели профессиональной сенсоневральной тугоухости.

Методы. У 60 морских свинок, находившихся под наркозом, проводилась регистрация потенциала действия (ПД) слухового нерва. Для моделирования тугоухости был использован вибростенд, работа которого сопровождалась шумом с уровнем звука 85 дБА и вибрацией. Животные были разделены на три группы по двадцать особей в каждой группе. Состояние слуховой функции оценивали в нормальных условиях (1 группа), после действия шумовибрационного фактора (2 группа), при сочетанном действии указанного фактора и таурепара (3 группа). Измеряемыми параметрами при изучении акционного потенциала (АП) служили амплитуда и латентные периоды пиков N_1 и N_2 .

Результаты. У животных, подвергавшихся воздействию шума и вибрации, для обоих пиков АП сохранялась общая зависимость амплитуда/интенсивность и латентность/интенсивность. Возникающие изменения характеризовались снижением вольтажа пиков на всех исследуемых интенсивностях. Так, амплитуда N_1 потенциала действия слухового нерва при интенсивности звука 70 дБ уменьшалась с $118,8 \pm 5,5$ до $56,1 \pm 4,6$ мкВ, а амплитуда пика N_2 — с $58,1 \pm 2,4$ до $27,9 \pm 1,4$ мкВ ($p < 0,05$). При интенсивности 20 дБ пик N_2 не регистрировался вовсе. Латентный период обоих пиков АП, как и в норме, с увеличением интенсивности укорачивался. Третьей группе животных в течение 7 дней вводился таурепар в дозе 15 мг/кг. Амплитуды пиков N_1 и N_2 при введении таурепара восстанавливались, приближаясь к нормальным значениям, и регистрировались уже при интенсивности звукового сигнала 20 дБ. Так, амплитуда пика N_1 возрастала с $10,6 \pm 0,3$ до $101,1 \pm 3,38$ мкВ, а амплитуда пика N_2 — с $4,4 \pm 0,1$ до $46,8 \pm 4,5$ мкВ. Таким образом, увеличение амплитуд ПД слухового нерва до 83 % свидетельствует об эффективном антисурдитанном действии исследуемого соединения.

Выводы. Шумовибрационный фактор оказывает повреждающее действие на слуховую функцию животных, что проявляется уменьшением амплитуд пиков акционного потенциала при сохранении их латентных периодов. Таурепар оказывает выраженное защитное действие при сенсоневральной тугоухости, проявляющееся в увеличении амплитуд обоих пиков потенциала действия слухового нерва.

Фармакологический профиль новых аналогов прогестерона

М. А. Петросян¹, В. В. Корхов¹,
В. А. Андрияшина², О. А. Зейналов²

¹ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, Санкт-Петербург;

²Учреждение РАН Центр «Биоинженерия» РАН, Москва

Цель. Сравнительное изучение гестагенной и контрацептивной активности производных 17 β -гидроксипрогестерона — мегестрола ацетата и пролигестона.

Методы. Гестагенная активность соединений была изучена в тесте Clauberг-McPhail на инфантильных эстрогенподготовленных самках кроликов. Оценку гестагенной активности проводили принимая во внимание степень прегравидных изменений эндометрия. Биологическая активность соединений оценивалась по ED₅₀, соответствующей индексу McPhail равному 2. Относительную прогестагенную активность вычисляли, принимая за единицу активность прогестерона. Контрацептивную активность соединений определяли по соотношению числа беременных крыс к числу покрытых, учитывая результаты, полученные в контрольных и подопытных группах. Исследования проводили на половозрелых крысах линии «Вистар», которые получали растворы испытуемых стероидных соединений в дозе 0,8 и 0,4 мг/кг в комбинации с этинилэстрадиолом (0,04 мг/кг). На 20-й день после покрытия проводили ревизию полости матки на наличие плодов, мест плацентации, имплантации, подсчитывали количество желтых тел в яичниках. В случае сохранения беременности, на основании этих данных определяли пред- и постимплантационную эмбриональную гибель.

Результаты. В результате экспериментальных исследований была показана высокая гестагенная активность мегестрола ацетата, превосходящая прогестерон при оральном введении в 33 раза, а при подкожном в 2700 раз. Пролгестон напротив не проявил гестагенных свойств, причем как при оральном, так и при подкожном введении. В то же время, оба препарата в дозе 0,8 мг/кг в сочетании с этинилэстрадиолом продемонстрировали максимальный контрацептивный эффект. При двукратном снижении дозы гестагенного компонента комбинация пролигестона и этинилэстрадиола сохраняла высокую контрацептивную активность (83 %), тогда как комбинация мегестрола ацетата снижалась до 54 %. В обеих подопытных группах животных, беременность которых наступила на фоне 14-дневного введения комбинированных стероидов, наблюдалась высокая пред- и постимплантационная эмбриональная смертность.

Выводы. При сравнении двух синтетических производных 17 α -гидроксипрогестерона (пролигестон и мегестрола ацетат) установлено отсутствие корреляции между величинами гестагенной и контрацептивной активности. Оба соединения в сочетании с этинилэстрадиолом проявляли наивысшую контрацептивную активность, при этом пролигестон практически лишен гестагенной активности, в то время как мегестрола ацетат является высокоактивным гестагеном.

Исследование биоэквивалентности генерических препаратов бутамирата цитрата

И. Г. Печенкина¹, В. В. Смирнов²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва;

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Цель. Разработка методики определения фармакокинетических параметров бутамирата цитрата в составе препарата сравнения и генерика с последующей оценкой их биоэквивалентности.

Методы. В течение двух периодов исследования добровольцы получали 45 мг исследуемого и референсного препарата. После каждого приема препарата производился отбор проб крови спустя 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 ч, всего 12 временных точек. Между двумя исследованиями делают перерыв одну неделю («отмывочный» период). Анализ проводили на высокочувствительном жидкостном хроматографе «Agilent1200» с масс-спектрометрическим детектором. Хроматографирование проводили при комнатной температуре. Использовался метод обращенно-фазовой изократической ВЭЖХ. Подвижная фаза: 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты — ацетонитрил (38:62 %). Колонка: Agilent

Eclipse XDB-C18 4,6 × 150 мм; 5 мкм. Температура колонки 30 °С. Объем вкола — 50 мкл. Скорость потока — 1,5 мл/мин. Время анализа — 4 мин. Время выхода — 0,9 мин. NWD — 205 нм. MS условия: ES-ASPI ионизация. Sim режим при $m/z = 104,1$. Для количественного определения использовался метод абсолютной калибровки.

Результаты. С помощью аналитического метода в плазме добровольцев были определены концентрации основного метаболита бутамирата цитрата, 2-фенилмасляной кислоты, обладающего фармакологической активностью. Результаты исследования 1: исследуемый сироп (Т) — AUC_{0–t} 9,76 мкг/(мл · ч)/мл, C_{max} 1,93 мкг/мл, T_{max} 1,61 ч, T_{1/2} 5,99 ч, препарат сравнения (R) — AUC_{0–t} 9,94 мкг/(мл · ч)/мл, C_{max} 1,96 мкг/мл, T_{max} 1,58 ч, T_{1/2} 5,94 ч. Результаты исследования 2: исследуемые капли (Т) — AUC_{0–t} 11,06 мкг/(мл · ч)/мл, C_{max} 2,00 мкг/мл, T_{max} 1,69 ч, T_{1/2} 4,89 ч, препарат сравнения (R) — AUC_{0–t} 10,98 мкг/(мл · ч)/мл, C_{max} 2,01 мкг/мл, T_{max} 1,61 ч, T_{1/2} 4,99 ч. Полученные параметры биодоступности (степень и скорость всасывания) для обоих препаратов, полностью отвечают критериям биоэквивалентности.

Выводы. Разработана чувствительная и селективная методика, которая дает возможность определить скорость и степень всасывания оригинального лекарства и генерика при приеме в одинаковых дозах, что позволяет оценить качество сравниваемых препаратов. Благодаря полученным данным, можно оценить рациональность замены оригинального препарата на генерический с точки зрения эффективности и безопасности.

Сравнительная оценка репаративных свойств фуллерена С60, метилурацила и солкосерила на модели плоскостных полнослойных кожных ран у крыс

Л. Б. Пиотровский, О. М. Родионова, Е. Н. Селина,
А. Ф. Сафонова, Е. В. Литасова, М. А. Думпис

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Цель настоящего исследования — установление степени ранозаживляющего действия фуллерена С60 в сравнении с эталонными репарантами — метилурацилом (М) и солкосерилом (С). В качестве модели были выбраны асептические полнослойные раны. Фуллерен С60 применяли в виде мази на вазелиновой основе. Контролем служила группа «Самозаживление». Исследование проводили на 80 белых крысах-самках с исходной массой тела 200 – 250 г, у которых под легким эфирным наркозом вырезали по трафарету округлый лоскут кожи площадью 2,5 см². Лечение начинали со 2-х суток после операции и продолжали ежедневно до полного заживления. Критериями эффективности служили скорость заживления ран, сроки полного заживления и гистоморфологическая картина регенерата. На 5-е, 10-е, 14-е, 21-е сутки эксперимента фиксировали размеры ран и вычисляли их площадь. Сравнительный анализ динамики площади заживления ран показал, что на 21 день у животных, получавших С60, М, С площадь раневой поверхности составила 1,8, 0,7 и 2,0 %, соответственно, тогда как у контрольных — 6 % от первоначальных размеров. Средний срок полного заживления раны в днях: в группе с С60 — 21,8 ± 1,1; с М — 21,4 ± 1,3; с С — 21,8 ± 2,1, в то время как у контрольных животных без лечения — 29,2 ± 2,0 сут. Проведенная на 5-е, 14-е и 21-е сутки сравнительная микроскопическая оценка заживления ран выявила различия в сроках, количественных и качественных характеристиках процессов заживления между группами. На ранних сроках исследования результаты оценивались по характеру и течению процессов регенерации: очищению раны от струпа, времени и качественных особенностей. Оптимальность заживления ран с использованием мази содержащей С60 определялась равномерностью отторжения струпа, синхронностью созревания соединительной ткани в дне раны и четкой корреляцией этого процесса с завершенной регенерацией и дифференцировкой эпителия. Таким образом, при сравнительном изучении влияния препаратов на ранозаживление установлено, что фуллерен С60 проявляет репаративную активность, сопоставимую с метилурацилом и солкосерилом.

Молекулярно-инкапсулированная форма активного вещества флуконазола и интраконазола — физико-химическая характеристика

Г. Пичхадзе, К. Мурзагулова, Э. Сатбаева

Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы;

ТОО Фармацевтическая компания «Ромат», Алматы

Цель. Исследование физико-химических характеристик молекулярно-инкапсулированной формы активного вещества флуконазола и интраконазола, обладающей заданными параметрами высвобождения.

Методы. Молекулярное инкапсулирование действующих веществ с циклодекстринами с последующей модификацией для обеспечения контролируемого высвобождения активного вещества. Фармацевтическая разработка состава флуконазола и интраконазола проведена в соответствии с международными стандартами «Гармонизированное трехстороннее руководство icH, фармацевтическая разработка Q9, 2009». Для изучения физико-химических характеристик молекулярно инкапсулированной формы флуконазола и интраконазола проведено ИК-спектрометрия, КР-, УФ-спектроскопия, дифрактометрический анализ, термогравиметрические исследования (использован ИК-спектрометр Unicam, Англия; формы частиц снимали на фазово-контрастном микроскопе с блоком люминесценции LeicaMicrosystems, Швейцария; ИК-спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5700» фирмы «Thermo Electron»; кривые DSC записаны на «STA 409 PC Luxx» фирмы «NETZSCH»; дифрактограммы записаны на порошковом дифрактометре «ДРОН-3» с использованием $Cu\alpha$ излучения с $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Результаты. Данные, полученные в результате физико-химических исследований, подтвердили оптимальность разработанной технологической схемы получения нанокапсулированной формы флуконазола и интраконазола с контролируемым высвобождением.

Выводы. Разработана оптимальная технологическая схема получения нанокапсулированной формы флуконазола и интраконазола, обладающая заданными параметрами высвобождения.

Обеспечение неспецифическими лекарственными средствами больных туберкулезом ряда регионов Республики Казахстан

Г. Пичхадзе, Э. Сатбаева

Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы

Цель. Изучить состояние лекарственного обеспечения неспецифической терапии больных туберкулезом в ряде регионов Республики Казахстан.

Методы. Проведен анализ Формулярных списков и списков лекарственных средств (ЛС), подлежащих закупке, противотуберкулезных медицинских организаций Восточно-Казахстанской, Акмолинской, Кызылординской, Атырауской областей.

Результаты. Анализ структуры перечня и объема неспецифических ЛС, применяемых при лечении больных туберкулезом, показал, что в каждом регионе имеются свои особенности и приоритеты в отношении неспецифических ЛС. В Акмолинской области наибольший объем закупаемых неспецифических ЛС составили гепатопротекторы и витаминные препараты, в Атырауской области — средства, влияющие на метаболические процессы в головном мозге и гепатопротекторы, в Кызылординской области — средства, влияющие на метаболические процессы в головном мозге и витаминные препараты, в Восточно-Казахстанской — антибактериальные средства. При этом часто закупаются ЛС без доказательной базы их эффективности и не вошедшие в республиканский лекарственный формуляр (РЛФ). В основном, это препараты, влияющие на метаболические процессы в головном мозге, витаминные препараты, некоторые гепатопротекторные средства. Среди закупленных препаратов встречались относительно морально устаревшие ЛС (строфантин, рибоксин, метамизол натрия, пипольфен, гентамицин и др.), симптоматические средства, не играющие существенной роли в лечебном процессе (корвалол, валокордин). Закупаются множество наименований препаратов из

одной фармакологической группы, с различными торговыми названиями в разных лекарственных формах и дозировках. Инъекционные формы препаратов занимают значительный объем закупленных средств (например, из антибактериальных средств 89 %, а из нестероидных противовоспалительных средств 45 % составляют лекарственные формы для парентерального введения).

Выводы. Имеются определенные проблемы в процессе закупки ЛС неспецифической терапии больных туберкулезом, для решения которых в перечень ЛС необходимо включать препараты, имеющие доказательную базу эффективности и включенные в РЛФ.

Влияние тиамазола и левотиросина на структуру ткани щитовидной железы при формировании компрессионного отека-набухания головного мозга

И. А. Платонов, Т. А. Анащенко

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск

Цель. Изучить влияние тиамазола и левотиросина на изменение морфологической картины щитовидной железы при моделировании компрессионного отека-набухания головного мозга (КОНГМ).

Методы. Опыты выполнены на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 120–200 г. В работе использовали модель КОНГМ по методике, предложенной Laborit, Weber (1965). Тиамазол в дозе 5 мг/кг, левотиросин в дозе 35,7 мг/кг в течение 5 дней вводили перорально с помощью зонда 1 раз в день, в одно и то же время. Указанные дозы препаратов и длительность их введения наиболее часто используются в исследованиях. В дальнейшем моделировали КОНГМ на фоне введения тиамазола и левотиросина. При этом длительность введения данных препаратов на модели КОНГМ составила 12 дней. Гистологическое исследование ткани щитовидной железы проводили на микропрепаратах, окрашенных гематоксилин-эозином.

Результаты. Тироциты интактной щитовидной железы кубические, образуют однослойную стенку фолликулов. При введении тиамазола в дозе 5 мг/кг в течение 5 дней происходит увеличение высоты фолликулярного эпителия, возрастает число тироцитов в фолликулах. Введение левотиросина в дозе 35,7 мг/кг приводит к морфологическим изменениям противоположного характера. Фолликулярные клетки уменьшаются в объеме, уплощаются. При формировании КОНГМ морфологическая картина практически не отличается от морфологических изменений щитовидной железы при пятидневном введении левотиросина. При моделировании КОНГМ на фоне введения тиамазола тироциты увеличены в объеме и числе, как и при пятидневном введении тиамазола. При формировании КОНГМ на фоне введения левотиросина тироциты уменьшены в объеме, более уплощенные по сравнению с КОНГМ.

Выводы. Проведенный анализ показал, что развитие КОНГМ характеризуется снижением морфофункциональной активности щитовидной железы. При формировании КОНГМ на фоне введения тиамазола морфофункциональная активность щитовидной железы повышается, а на фоне введения левотиросина — остается сниженной.

Разработка методики цитогенетического анализа в ооцитах мышей

К. Л. Плигина, З. В. Чайка, А. К. Жанатаев, А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин

ФБГУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Одним из обязательных этапов доклинического исследования безопасности фармакологических средств является оценка их мутагенных свойств. Расширение представлений о механизмах генотоксических повреждений, их непосредственных и отдаленных последствиях определяют необходимость совершенствования существующей методологии оценки генетической безопасности. В частности, очевидна необходимость пересмотра методологических подходов к оценке генотоксичности в генеративных клетках. Важнейшей задачей в этой области является разработка способов оценки потенциальной анеугенной активности. Имеющиеся для

решения указанной задачи традиционные методы сложны и трудоемки, имеют ряд недостатков, среди которых существенным является высокая вероятность ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Целью настоящей работы явилась разработка альтернативной методики цитогенетического анализа препаратов ооцитов мышей.

Методы. Исследование проводили на интактных самках мышей F1 CBA × C57Bl6. Ооциты выделяли после гормонально-индуцированной суперовуляции. Оригинальная методика включала этапы выделения ооцитов, удаления зоны пеллюцида, гипотонической обработки, фиксации, окраски и микроскопирования.

Результаты. Разработанная методика позволила получить цитогенетические препараты высокого качества, с пригодным для анализа распределением хромосом в большинстве метафазных пластинок. Минимизация манипуляций с клетками на этапе фиксации позволила избежать основной проблемы традиционных методов — артефактной потери хромосомного материала метафазных пластинок. Распределение и морфология метафазных хромосом на микропрепаратах предполагает помимо количественного анализа возможность проведения анализа структурных нарушений хромосом, в том числе с использованием методов FISH. Также разработан альтернативный флуоресцентный метод окрашивания околоцентромерных участков хромосом, не требующий сложной предварительной обработки (традиционный c-banding), тем самым исключая возможные потери хромосомного материала на препаратах.

Выводы. Разработана оригинальная методика получения и анализа цитогенетических препаратов ооцитов мышей, обладающая рядом преимуществ по сравнению с традиционно применяемыми методами, среди которых высокое качество препаратов, меньшая трудоемкость и высокая воспроизводимость экспериментальных данных.

Итоги разработки нового фитозестрогенного препарата на основе полифенолов из маакии амурской

Т. М. Плотникова¹, А. М. Анищенко², О. И. Алиев²

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Томск;

²ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель. Выполнить доклинические исследования экстракта маакии амурской в качестве фитозестрогенного средства при экспериментальной овариоэктомии.

Методы. Исследование выполнено на 210 крысах-самках Вистар массой 300–350 г. Удаление яичников осуществляли под эфирным наркозом. Объект исследования — сухой экстракт из древесины маакии амурской (ЭМА) с содержанием полифенолов 21,6 %, зарегистрирован в Российской Федерации в качестве фармакологической субстанции. ЭМА (200 мг/кг) и препарат сравнения — этинилэстрадиол (25 мкг/кг) вводили внутримышечно ежедневно в течение 14 дней. Содержание эстрадиола в пробах крови определяли иммуноферментным методом, ориентировочно-исследовательские реакции изучали в установках «открытое поле» и «темная/светлая камера». Регистрацию температуры кожи хвоста осуществляли лазерным измерителем ИТ301А. Оценивали гемореологические показатели: вязкость крови и плазмы, агрегацию и деформируемость эритроцитов, гематокрит, уровень фибриногена, а также показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, параметры функциональной активности эндотелия. В мембранах эритроцитов оценивали интенсивность процессов ПОЛ и содержание отдельных фракций фосфолипидов.

Результаты. ЭМА, содержащий модуляторы эстрогеновых рецепторов — изофлавоноиды, не восстанавливал сниженный овариоэктомией уровень половых гормонов у крыс, однако проявлял характерные для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) эффекты: уменьшал симптомы тревоги в условиях стресса новизны, устранял температурные скачки, которые у овариоэктомированных крыс оценивали как «приливы жара». Кроме того, ЭМА при гипозестрогемии уменьшал повышенную вязкость крови за счет влияния на клеточные гемореологические параметры — ослаблял агрегацию эритроцитов и повышал их деформационные свойства

в результате ограничения процессов липидной перекисидации, снижения уровня лизофосфолипидов в эритроцитарных мембранах. ЭМА при овариоэктомии восстанавливал сосудорасширяющую и антиагрегантную активность эндотелия, в отличие от гормональной терапии, повышал эффективность доставки кислорода тканям, не обладал прокоагулянтным эффектом этинилэстрадиола.

Выводы. Совокупность вазомоторных, поведенческих, гемореологических эффектов, а также влияние ЭМА на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз при гипозестрогемии, позволяет рекомендовать препарат для клинических исследований в качестве альтернативы ЗГТ в профилактике и лечении сердечно-сосудистых осложнений климактерического синдрома у женщин.

Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии у больных хронической болезнью почек

М. А. Пляшешников¹, О. Г. Жгут², С. А. Берестов², Т. Н. Затеева², С. А. Иванова²

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Барнаул; ²ГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул

Цель. Провести анализ фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) у больных хронической болезнью почек (ХБП).

Методы. Проанализированы 93 истории болезни пациентов, госпитализированных в отделение нефрологии в 2011 г. (пол, возраст, диагноз, уровень АД, результаты обследования, фармакотерапия).

Результаты. Средний срок госпитализации составил 12,92 ± 0,23 сут. Средний возраст больных — 54,19 ± 1,16 года (56 % — мужчины). Основные нозологии: хронический гломерулонефрит (ХГ) — 33 %, хронический пиелонефрит (ХП) — 19 %, сочетание ХГ и ХП — 9 %, поликистоз почек — 15 %, первичный нефроангиосклероз — 12 %. АГ 3 степени выявлена у 52 % больных, АГ 2 степени — у 43 %, АГ 1 степени — у 5 %. ХБП II стадии имели 3 % пациентов, ХБП III стадии — 53 %, ХБП IV стадии — 38 %, ХБП V стадии — 6 %. Протеинурия менее 300 мг/сут выявлена у 16 %, протеинурия 300–3000 мг/сут — у 41 %, протеинурия более 3000 мг/сут — у 14 %. У 94 % больных проводилась комбинированная антигипертензивная терапия. Среднее число антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) на больное составило 2,82 ± 0,12. Диуретики (Д) назначались у 72 % больных, антагонисты кальция (АК) — у 70 %, β-адреноблокаторы (БАБ) — у 60 %, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — у 54 %, препараты центрального действия — у 20 %, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) — у 15 %, α-адреноблокаторы — у 4 % больных. Основными причинами отказа от ИАПФ были: гиперкалиемия (у 35 %), стенозы почечных артерий (у 7 %) и тяжелая азотемия. Так, частота применения ИАПФ при ХБП II и III стадии составила 67 %, при ХБП IV стадии — 43 %, а в группе ХБП V стадии ИАПФ не назначались. В 12 случаях, когда не применялись ИАПФ, были назначены БАР. Таким образом, общее число больных, получавших нефропротективные средства (ИАПФ и БАР), составило 67 %. На фоне проводимой терапии АД достоверно снизилось со 149,89 ± 2,17/91,56 ± 1,07 до 126,51 ± 0,90/81,77 ± 0,52 мм рт.ст. Целевые цифры АД на момент выписки были достигнуты у 70 % больных.

Выводы. 1. У больных ХБП с АГ для достижения целевых цифр АД требуется проведение комбинированной антигипертензивной терапии. 2. Наиболее часто назначаемыми группами ЛС были Д (72 %), АК (70 %) и БАБ (60 %). Препараты с нефропротективным действием — ИАПФ (54 %) и БАР (15 %) заняли только 4-ю и 6-ю позицию. 3. Отказ от нефропротективных ЛС был обусловлен в основном гиперкалиемией или наличием выраженной азотемии. 4. Высокая частота применения ЛС без нефропротективной активности была связана с необходимостью проведения комбинированной терапии тяжелой АГ.

Димерный дипептидный миметик фактора роста нервов ГК-2 проявляет нейропротективную активность и восстанавливает поведенческий дефицит на модели неполной глобальной ишемии мозга крыс

П. Ю. Поварнина, С. В. Николаев

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН был создан димерный дипептидный миметик NGF ГК-2 [Т. А. Гудашева и др., 2010]. Пептид ГК-2 продемонстрировал высокую NGF-подобную нейропротективную активность в наномолярных концентрациях *in vitro* [Т. А. Антипова и др., 2010], а также нейропротективную активность *in vivo* на моделях фокальной ишемии головного мозга [С. Б. Середенин и др., 2010; С. Б. Середенин и др., 2011]. Целью данной работы было изучение поведенческих и биохимических эффектов ГК-2 на модели неполной глобальной ишемии головного мозга крыс.

Эксперименты были проведены на 55 беспородных белых крысах-самцах. Пептид ГК-2 (0,5 мг/кг) вводили внутривенно через 4 ч после операции, а затем каждые 24 ч, всего 8 раз. Эксперимент включал следующие этапы: операцию по перевязке сонных артерий; через 1–2 недели после операции оценку поведенческих параметров в тестах «Открытое поле» и «Исследование новых объектов», затем декапитацию части животных ($n \geq 6$ для каждой группы), извлечение головного мозга, оценку жизнеспособности клеток коры и гиппокампа (МТТ-тест), определение содержания NGF и HSP70 в коре и гиппокампе (Вестерн-блот анализ), через 3,5 мес. после операции — оценку памяти в тесте «Распознавание объектов» ($n \geq 6$ для каждой группы).

Через 1–2 недели после операции ишемия вызывала гибель 40 % крыс, нарушение угашения ориентировочно-исследовательской реакции (habituation) и снижение времени исследования новых объектов, снижение выживаемости клеток коры головного мозга, снижение содержания NGF и увеличение синтеза HSP70 в коре, увеличение уровня NGF в гиппокампе. Дипептид ГК-2 полностью предотвращал смертность животных после операции, снимал поведенческий дефицит, полностью восстанавливал жизнеспособность клеток коры головного мозга и препятствовал гиперэкспрессии HSP70 в коре. Через 3,5 мес. после операции у ишемизированных крыс было выявлено нарушение памяти в тесте «Распознавание объектов». Препарат ГК-2 предотвращал развитие данного нарушения.

Дипептидный миметик NGF ГК-2 при лечебном субхроническом введении в условиях неполной глобальной ишемии обладает нейропротективной активностью, предотвращает гибель животных и развитие как кратковременных, так и долговременных нарушений когнитивных функций.

Противовоспалительные свойства дитерпеновых алкалоидов аконита байкальского

Т. Н. Поветьева¹, Ю. В. Нестерова¹, А. В. Крапивин¹, С. В. Пушкарский¹, А. А. Семенов²

¹ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск;

²Национально-исследовательский технический университет, Иркутск

Цель. Изучить противовоспалительную активность суммарной алкалоидной фракции и отдельно выделенных алкалоидов (зонгорина, напеллина, гипаконитина, мезаконитина, N-окись 12-эпинапеллина), полученных из надземной части аконита байкальского.

Методы. Работа выполнена на белых аутбредных CD1 мышях и крысах. Противовоспалительное действие дитерпеновых алкалоидов исследовано согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2002). В качестве препаратов сравнения использовали индометацин (10 мг/кг — мышам; 6 мг/кг — крысам) и метамизол натрия (250 мг/кг). Алкалоиды вводились в дозах: 0,05 мг/кг — мышам и 0,025 мг/кг — крысам; при моделировании перитонита — в диапазоне доз (0,025; 0,0125; 0,0063 мг/кг). Исследуемые

средства назначали либо профилактическим курсом *per os* в течение 5 сут, последнее — за 1 ч до воздействия, либо в лечебном режиме. Полученные результаты обрабатывали методами параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. Исследования с использованием каррагениновой модели воспаления на мышах показали, что алкалоиды были наиболее эффективны при применении в лечебном режиме (угнетение отека в порядке убывания): N-окись 12-эпинапеллина (39 %) > мезаконитин (34 %) > индометацин (28 %) > зонгорин (27 %) > сумма алкалоидов (20 %) > напеллин (13 %). При моделировании перитонита у мышей противовоспалительная активность, судя по снижению объема асцита, распределилась следующим образом: напеллин (77 %) > метамизол натрия (62 %) > гипаконитин (42 %) > зонгорин (41 %) > N-окись 12-эпинапеллина (38 %) > сумма алкалоидов (27 %). При моделировании «ватной» гранулемы угнетение пролиферации наблюдали в следующей последовательности: зонгорин (33 %) > сумма алкалоидов (27 %) > напеллин (22 %) > гипаконитин (16 %) > индометацин (13 %). Следует отметить, что под действием изучаемых алкалоидов достоверно снижалась и масса экссудата в очаге хронического воспаления на 24–31 %. Наибольшее противовоспалительное действие на модели воспаления, вызванного адвантом Фрейнда, оказывали алкалоиды (динамика наблюдения угнетения отека в порядке убывания активности): N-окись 12-эпинапеллина > зонгорин > напеллин > гипаконитин > индометацин > сумма алкалоидов.

Выводы. Дитерпеновые алкалоиды аконита байкальского: зонгорин, напеллин, N-окись 12-эпинапеллина, гипаконитин, мезаконитин и суммарная алкалоидная фракция обладают выраженным противовоспалительным действием, зачастую, не уступающим по своей эффективности индометацину и метамизолу натрия.

Исследование дозозависимых эндотелио- и кардиотропных эффектов тадалафила и его комбинаций с L-аргинином

Т. Г. Покровская, М. В. Покровский, Э. Н. Дудина, В. И. Кочкаров, А. А. Арустамова, Ю. А. Хоценко, А. П. Григоренко, М. В. Корокин, О. С. Гудырев

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

Цель. Провести оценку эндотелио и кардиопротективных эффектов ингибиторов фосфодиэстеразы-5 тадалафила и его комбинаций с L — аргинином при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота в эксперименте.

Методы. Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился ежедневно, внутривенно, в дозе 25 мг/кг/сут. Тадалафил в большей и меньшей дозах — 0,9 и 0,09 мг/кг (Т6 и Тм) и их комбинации с L-аргинином — 200 мг/кг (Т6А и ТмА) вводились на фоне введения L-NAME. На 8 день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) проводили оценку сосудистых и миокардиальных проб, посредством датчика TSD104А и АПК МР100 (Віорас System, Inc., США) с введением ацетилхолина (АХ), нитропруссиды (НП), адреналина (АДр) и пережатием восходящего отдела аорты (НС).

Результаты. Отношение площади под трендом вазодилатации на введение АХ к НП по показателю среднего АД математически представлено нами в виде коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД). В наших экспериментах КЭД в группе интактных животных составил $1,1 \pm 0,09$, на фоне введения L-NAME — $5,4 \pm 0,08$. КЭД в группах Т6 и Тм составили $1,9 \pm 0,1$ и $2,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). В группе Т6А КЭД не изменялся, а в группе ТмА КЭД уменьшился до $2,1 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). У интактных животных значения ЛЖД при введении АДр составили $199,2 \pm 8,3$, в группе L-NAME — $247,3 \pm 4,8$ в группах Т6 и Тм — $224,6 \pm 9,4$ и $235,4 \pm 10,9$, а в группах Т6А и ТмА достоверно снижались до $204,6 \pm 8,5$ и $215,5 \pm 9,8$ мм рт.ст. Отношение прироста значений ЛЖД на 5-й к 25-й секунде пережатия восходящего отдела аорты в пробе с НС у интактных животных составило $83,6 \pm 2,1$ %, у группы L-NAME — $66,0 \pm 2,3$ %, в группах Т6 и Тм — $82,4 \pm$

$\pm 4,1\%$ и $70,3 \pm 2,4\%$. Прирост миокардиального резерва наблюдался только в группе ТМА и составил $83,7 \pm 6,5\%$.

Выводы. Тадалафил проявил дозозависимое эндотелио- и кардиопротективное действие. Комбинации тадалафила в обеих дозах с L-аргинином проявили межлекарственное антигипертензивное и предотвращающее повышение аденореактивности взаимодействие. Комбинация ТМА проявила наибольшее межлекарственное эндотелиопротективное взаимодействие, проявившееся в отношении снижения КЭД и кардиопротективное — в дополнительном приросте миокардиального резерва. Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ № МК-905.2012.4.

Стимуляции неоваскулогенеза рекомбинантным эритропоэтином

М. В. Покровский¹, Т. Г. Покровская¹,
А. А. Арустамова¹, И. М. Колесник², М. С. Сахаров¹,
И. А. Коробцова¹, С. В. Мягченко¹, А. Ю.
Четверикова¹, В. А. Филimonov², О. В. Молчанова¹,
Е. А. Шмыкова¹, Н. Н. Исаченко¹, С. В. Ходов²

¹ФГАУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород;

²ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

Цель. Исследовать влияние рекомбинантного эритропоэтина (ЕРО) в субритростимулирующей дозе на неоангиогенез в ишемизированной мышце голени крысы.

Методы. Опыты проводили на половозрелых самках белых крыс линии Wistar массой 250–300 г. Ишемия моделируется на мышцах правой голени крысы оперативным удалением участка магистральных сосудов, включающего бедренную, подколенную, переднюю и заднюю большеберцовые артерии. Уровень микроциркуляции в мышцах голени определяется при помощи полиграфа MP100 (Biopac systems) с модулем LDF100C. Регистрация и обработка результатов лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) производится с помощью программы AcqKnowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ). Кроме того, проводили гистологическое исследование ишемизированной мышцы. Запись уровня микроциркуляции осуществляют в пяти точках (середина длины мышцы, точки на 3–5 мм выше и ниже, латеральнее и медиальнее первой). ЕРО вводили подкожно в субритростимулирующей дозе 50 МЕ/кг на первые, третьи и пятые сутки эксперимента. В каждую группу включалось 20 животных.

Результаты. Среднее значение уровня микроциркуляции (МЦ) в интактной мышце голени крыс составляет 526 ± 34 ПЕ. После моделирования ишемии мышц голени МЦ резко снижается, восстановление ее начинается после 14 сут. Наиболее информативными расценены 28-е сутки ишемии (361 ± 8 ПЕ), 21-е рассматривались как промежуточные (322 ± 6 ПЕ). Введение ЕРО способствуют эффективному повышению уровня регионарного кровотока в ишемизированной мышце голени крыс. Показатели ЛДФ в группе с введением ЕРО составили на 21-е сутки — (441 ± 10 ПЕ) ($p < 0,05$), 28-е сутки — (753 ± 13 ПЕ) ($p < 0,05$). В ишемизированных мышцах голени крыс, получавших ЕРО, по результатам гистологического исследования отмечено усиленное новообразование капилляров, более выраженное на 28-е сутки. В контрольной серии восстановление исходного значения наблюдается значительно позже (в срок до 3 мес).

Выводы. В данном исследовании мы показали, что рекомбинантный эритропоэтин оказывает эффективное стимулирующее влияние на неоваскулогенез в ишемизированной мышце голени крысы. Полученные результаты позволяют проводить дальнейшие экспериментальные исследования возможности фармакологического прекодиционирования рекомбинантным эритропоэтином. Исследование проводилось при выполнении НИОКР в рамках государственного задания (проект госконтракта № 4.913.2011) и при поддержке гранта Президента РФ № МК-905.2012.4.

Оценка содержания катехоламинов, серотонина и их метаболитов в стриатуме на модели леводопа-индуцированных дискинезий (ЛИД) у крыс с паркинсоническим синдромом

А. В. Пономарев

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Целью исследования была характеристика нейрохимических изменений в стриатуме при моделировании ЛИД у крыс с паркинсоническим синдромом (ПС), индуцированным 6-гидроксидофамином (6-ГОДА).

Методы. ПС вызывали введением 6-ГОДА в левую черную субстанцию, контрольным животным (ЛО) вводился физиологический раствор. ЛИД вызывали ежедневным введением леводопы (10 мг/кг, в/б) с бенсеразидом (15 мг/кг, в/б). Введение начинали через 21 после операции и продолжали 45 дней. Содержание дофамина (ДА), метаболитов — 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), 3-метокситирамина (3-МТ) и гомованилиновой кислоты (ГВК), серотонина и его метаболита: 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в левом и правом (неповрежденном) стриатуме изучали методом ВЭЖХ с ЭД.

Результаты. У крыс с ПС по сравнению с ЛО достоверно уменьшалась концентрация метаболитов ДА: в левом стриатуме — ДОФУК на 40 %, ГВК на 49 %, в правом — на 28 и 39 %, соответственно. Метаболизм ДА в правом стриатуме снижался незначительно — показатель ДОФУК/ДА на 14 %, ГВК/ДА на 26 %. У крыс с ЛИД обнаружены значительное повышение уровня ДА и его метаболитов только в правом стриатуме по сравнению как с группой ПС, так и ЛО. Содержание ДА было выше на 92 и 62 %, ДОФУК — на 111 и 52 %, 3-МТ — на 75 и 65 %, соответственно. Уровень ГВК был выше на 75 % по сравнению с группой ПС, а показатель ГВК/ДА снижался как в правом стриатуме на 32 %, так и в левом на 30 % по отношению к группе ЛО. Уровень серотонина был также выше в группе ЛИД по сравнению и с ПС, и с ЛО. В левом стриатуме на 67 и 73 %, в правом на 76 и 74 %. Уровень 5-ОИУК был выше в правом стриатуме на 62 и 59 % к группам ПС и ЛО, соответственно. В левом стриатуме уровень 5-ОИУК был выше на 53 % только по сравнению с ПС.

Выводы. На модели 6-ГОДА индуцированного ПС показано снижение уровня метаболитов ДА и оборота ДА как на стороне повреждения, так и в контралатеральном стриатуме. На модели ЛИД установлено значительное повышение по сравнению с группой ЛО уровня ДА, серотонина и их метаболитов в стриатуме на стороне повреждения и контралатерально. Полученные нейрохимические характеристики модели ЛИД позволяют проводить оценку эффективности антидискинетических препаратов.

Изучение острой токсичности нового препарата ионизированного серебра

Н. С. Пономарь, Ю. С. Макляков, Д. П. Хлопонин,
З. С. Саядова, Н. Ю. Саенко

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель исследования заключалась в анализе острой токсичности нового препарата ионизированного серебра (ПС) на крысах.

В рамках I фазы токсикологического исследования ПС (НИИ Градиент, Ростов н/Д) проводили оценку его «острой токсичности» на 160 белых нелинейных крысах обоего пола весом 130–150 г при 1-кратном и дробном, через короткие (3–6 ч) интервалы времени, введении в течение суток. В течение 2 недель наблюдения у крыс анализировались параметры поведенческих, нервно-мышечных и вегетативных реакций. ПС вводили в организм через зонд в желудок (после разведения) и внутрибрюшинно. Для определения токсических доз использовался маточный раствор ПС с концентрацией ионов серебра 200 мг/л, что в 4000 раз превышает их ПДК в водопроводной воде. Животные были разделены на 16 групп (по 10 крыс в каждой) в зависимости от вида вводимого раствора — физиологического (контрольные группы) или рабочего раствора ПС (опытные), а также режима дозирования (пути и кратности введения, концентрации ионов серебра и объема рас-

твора). Курсовая доза ионов серебра в растворах колебалась от 4 до 32 мг/кг.

В ходе наблюдения в 1-е сутки эксперимента вне зависимости от пути введения ПС крысы сохраняли повседневную моторную активность, были подвижны, координация движений была сохранена, изменений волосяного покрова не наблюдалось, тонус скелетных мышц нарушен не был, реакция на болевые, звуковые и световые раздражители была сохранена, акты мочеиспускания и дефекации не нарушены, визуальных изменений по сравнению с контрольными группами не отмечалось. В последующие 2 недели каких-либо четких визуальных отличий от контроля в процессе наблюдения не отмечалось. Двигательная активность, подвижность животных по сравнению с контрольными группами были неизменны, волосяной покров — гладкий, лоснящийся, выпадения шерсти не наблюдалось. Координация движений сохранена, реакция на раздражители не нарушена, вес животных соответствовал таковому в группах контроля, диурез в пределах нормы. Ни в одной из групп ни в первые, ни в последующие сутки наблюдения гибели животных зафиксировано не было.

Таким образом, введение даже максимально возможных доз исследуемого ПС не приводит к каким-либо поведенческим, нервно-мышечным и вегетативным нарушениям, а также не сопровождается гибелью животных ни при энтеральном, ни при парентеральном введении. В связи с этим LD₅₀ препарата установить не представляется возможным, а он сам может быть отнесен к категории малотоксичных и безопасных.

Изменение фармакокинетических параметров β-гидроксикислоты симвастатина при экспериментальном гипотиреозе

Н. М. Попова, Е. Н. Якушева

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздравсоцразвития РФ, Рязань

Цель. Изучить основные параметры фармакокинетики β-гидроксикислоты симвастатина при экспериментальном гипотиреозе.

Методы. Работа выполнена на 6 кроликах массой 3,5–4,5 кг, которым моделировали гипотиреоз пероральным введением тиамазола (5 мг/кг) курсом 21 день. У интактных животных, а также на 7-е, 14-е и 21-е сутки отмены тиамазола забирали кровь из ушной вены для определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (Т4). Далее перорально вводили симвастатин (24 мг/кг) и ежедневно в течение 12 часов отбирали образцы крови для определения β-гидроксикислоты симвастатина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для каждого кролика рассчитывали C_{max} — максимальная концентрация β-гидроксикислоты симвастатина, T_{max} — время достижения C_{max}, AUC_{0–t} — площадь под кривой «концентрация – время». Полученные данные обрабатывали статистически с применением *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок. Зависимость показателей от уровня гормонов вычисляли методом корреляционного анализа с помощью коэффициента Пирсона.

Результаты. При моделировании гипотиреоза наблюдалось снижение уровня Т4 в плазме крови на 7-й, 14-й, 21-й дни патологии на 64,2 % (*p* < 0,05), 53,3 % (*p* < 0,05) и 34,4 % (*p* < 0,05) соответственно по сравнению с показателями интактных животных. Концентрация ТТГ на 7-е, 14-е, 21-е сутки гипотиреоза превосходила показатели интактных кроликов на 192,3 % (*p* < 0,05), 146,1 % (*p* < 0,05) и 115,3 % (*p* < 0,05) соответственно. На 7 день патологии C_{max} уменьшилась на 24,2 % (*p* < 0,05), AUC_{0–t} на 19,1 % (*p* < 0,05), T_{max} увеличилось на 50,0 % (*p* < 0,05) по сравнению с данными у интактных кроликов. На 14-е сутки гипотиреоза наблюдалось снижение C_{max} на 36,5 % (*p* < 0,05), AUC_{0–t} на 28,7 % (*p* < 0,05) и повышение T_{max} на 50,0 % (*p* < 0,05) по сравнению с параметрами фармакокинетики интактных животных. На 21-й день патологии C_{max} и AUC_{0–t} были ниже таковых у интактных животных на 19,9 % (*p* < 0,05) и 19,5 % соответственно, а T_{max} превышало показатель интактных кроликов на 33,2 % (*p* < 0,05). Статистически значимая положительная корреляция обнаружена между содержанием Т4 и C_{max} (*r* = 0,55; *p* = 0,005), Т4 и AUC_{0–t} (*r* = 0,47; *p* = 0,018), а также уровнем ТТГ и T_{max} (*r* = 0,79;

p = 0,001). Достоверная отрицательная корреляция была отмечена между концентрацией Т4 и T_{max} (*r* = –0,88; *p* = 0,000).

Выводы. 1. При экспериментальном гипотиреозе происходит снижение C_{max} и AUC_{0–t}, увеличение T_{max} β-гидроксикислоты симвастатина. 2. Основные количественные показатели фармакокинетики β-гидроксикислоты симвастатина коррелируют с уровнями Т4 и ТТГ в плазме крови.

Сравнительное исследование нейротропной активности прогестерона и бутагеста

А. П. Порохин¹, А. И. Матюшин¹, В. С. Rogовский¹,
Г. Ж. Осьмак¹, Г. М. Молодавкин², В. И. Посева²,
Т. А. Воронина²

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздравсоцразвития РФ, Москва; ²ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Прогестерон давно с успехом применяется в гинекологической практике. Помимо гестагенной активности, он также обладает анксиолитическим и антидепрессивным действием, что подтверждают результаты экспериментальных исследований. В связи со сказанным оценка нейротропной активности новых гестагенов, в частности, бутагеста представляет большой интерес.

Методы. Антидепрессивную активность препаратов изучали с помощью модифицированного метода вынужденного плавания в сосуде с водой со свободно вращающимися колесами (Номура и соавт., 1982). Методика позволяет количественно учитывать выраженность антидепрессивного эффекта, объективно регистрируемого по числу оборотов колес крысами, помещенными в бассейн с водой. Прогестерон и бутагест растворяли в дистиллированной воде с добавлением нескольких капель твина-80. Животные были разделены на 4 группы по 10 в каждой. 1 группе вводили прогестерон в/б в дозе 10 мг/кг за 1 ч до опыта, 2 группе вводили бутагест в/б в дозе 10 мг/кг за 1 ч до опыта, 3 группе — вводили дистиллированную воду, 4 группа интактные животные. В каждой группе оценивали число оборотов колеса за 10 мин и вычисляли коэффициент корреляции между числом оборотов за первые и вторые 5 мин наблюдения. Достоверность различий определяли по методу Стьюдента.

Результаты. При анализе результатов группы животных, получавших прогестерон в дозе 10 мг/кг, количество оборотов колес по сравнению с контролем было выше. Коэффициент корреляции между активностью в первые и вторые 5 мин наблюдения также увеличивался. То есть, чем больше крыса сделала оборотов за первые 5 мин, тем более высокую активность она проявила во вторые 5 мин и наоборот, что позволяет говорить о сходстве прогестерона с антидепрессантами. Новый синтетический гестаген бутагест также повышал активность животных, что выражалось в увеличении числа оборотов колес в условиях принудительного плавания.

Выводы. 1. Прогестерон повышает число оборотов колес в условиях принудительного плавания, при этом увеличивается коэффициент корреляции между активностью в первые и вторые 5 мин наблюдения, что может свидетельствовать о наличии у него антидепрессивной активности. 2. Синтетический гестаген бутагест в условиях принудительного плавания также увеличивает число оборотов колес за 10 мин наблюдения, что позволяет высказать предположение о наличии у него антидепрессивной активности. 3. Проведенные исследования указывают на перспективность изучения нейротропных свойств новых соединений с гестагенной активностью.

Изучение антидепрессивной активности производного пирроло[1,2-а][1,4]дiazепина

В. И. Посева, Г. В. Мокров

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучение антидепрессивной активности производного пирроло[1,2-а][1,4]дiazепина (ГМАЛ-24).

Методы. Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах возраста 2–2,5 мес. и массой 220–250 г. Антидепрессивную активность соединения изучали с помощью модели вынужденного плавания у крыс — теста отчаяния по методикам

Nomura (1991) и Porsolt (1978). Для оценки антидепрессивного эффекта соединения по методу Nomura была использована четырехканальная установка, разработанная в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН. Установка представляет собой сосуд размером 64 × 30 × 42 см, разделенный на 4 равных отсека. В отсеках находятся колеса шириной 11 см с 12 лопастями шириной 2 см, наружный диаметр колес 10 см. На краях каждого колеса укреплены магниты, а над колесами — герконы, которые срабатывают каждый раз, когда магнит проходит под ними. Так происходит автоматическая регистрация оборотов колес, которая является объективной мерой активности животных. Сосуд заполняли водой с температурой 25 °С до середины колес. Крыс помещали в отсек мордой от колес и регистрировали число оборотов колес в течение 10 мин с помощью электромеханических счетчиков. По методике Porsolt животных помещали в сосуд с водой диаметром 40 см и глубиной 60 см, так чтобы крыса не могла ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору. В такой ситуации животное вынуждено совершать активные плавательные движения, чтобы выбраться, или зависнуть в воде и совершать незначительные гребущие движения для поддержания морды над поверхностью воды. Температура воды поддерживалась на уровне 25 °С. Состояние иммобилизации оценивали визуально с определением ее длительности в течение 10 мин наблюдения. ГМАЛ-24 вводили в дозе 1,4 мг/кг (в/б) за 40 мин до эксперимента. В качестве препарата сравнения использовали amitриптилин в дозе 10 мг/кг.

Результаты. В тесте вынужденного плавания по Porsolt время иммобилизации в контроле составляло 467,54 ± 28,49 с, для ГМАЛ-24 373,46 ± 23,72 с, для amitриптилина 312,31 ± 72,38 с. В условиях модифицированной методики Nomura число оборотов колес в контроле составило 84,67 ± 14,16, для ГМАЛ-24 174,41 ± 7,22, для amitриптилина 121,85 ± 12,47. Полученные данные свидетельствуют о том, что ГМАЛ-24 обладает антидепрессивным действием в тестах по Porsolt и Nomura.

Выводы. Производное пирроло[1,2-а][1,4]дiazепина (ГМАЛ-24) обладает выраженной антидепрессивной активностью в тестах по Porsolt и Nomura и превосходит по эффективности amitриптилин в тесте по Nomura.

Оценка фармакологической активности ранозаживляющих средств с помощью электронной программы распознавания образов

Н. С. Преображенская¹, Ю. П. Преображенский²,
К. М. Резников¹, Н. М. Парфенова¹, А. С. Никитский¹

¹ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж;

²Воронежский институт высоких технологий, Воронеж

Цель. Оценить применимость программной обработки результатов, получаемых при моделировании раневого процесса и изучении фармакологической активности ранозаживляющих средств; сравнить эффективность и точность программной обработки с ручным определением площади раны.

Методы. В качестве объектов исследования выступали белые беспородные крысы-самцы, средняя масса 210 г (N = 37). Моделирование раневого процесса производилось нанесением ран с использованием трафарета (150 мм²) под легким эфирным наркозом, оценка скорости заживления с помощью ручного метода (площадь отпечатка раневого процесса на миллиметровой бумаге) и альтернативной системы — программы распознавания образов (ПРО). Для перевязок использовались марлевые повязки с физраствором. Сроки наблюдения — 7 дней.

Результаты. Оценка заживления производилась по следующим параметрам: изменение площади раневого процесса, скорость заживления, отношение разности площади раны при двух соседних измерениях к числу дней между этими измерениями (ПРО). Наиболее заметное уменьшение площади раневого процесса определялось к 3–5 суткам наблюдения. При ручном планиметрическом исследовании отмечены следующие изменения: на 2-е сутки наблюдения площадь раневого процесса уменьшилась на 7,4 %, на 3-и сутки — 12,5 %, 5-е сутки — 21 %, 7-е сутки — 36,4 %. При использовании системы распознавания образов полученные результаты статистически ($p < 0,001$) не отлича-

лись от ручного метода. Так, на 2-е сутки площадь ран уменьшилась на 7,65 %, на 3-и сутки — на 12,2, на 5-е сутки — на 20,2 %, на 7-е сутки — на 37 %. Для оценки интенсивности ранозаживления на 7е сутки использовался показатель скорости заживления 7,44 мм²/сут (ручное определение) и 7,50 % (ПРО). Статистических различий при сравнении двух расчетных показателей на основе данных ручного планиметрического исследования и ПРО также не обнаружено.

Выводы. При сравнении результатов, полученных с помощью двух альтернативных методов определения площади раневого процесса, не установлено статистических различий при уровне значимости $p < 0,001$. Использование про-граммной обработки данных на основе системы распознавания образов позволяет значительно ускорить и облегчить работу по анализу полученных результатов.

Оценка фармакокинетического взаимодействия афобазола с препаратами-субстратами изоформ цитохрома P450

О. Г. Пронина, М. И. Емельянов, Я. Г. Новицкая,
В. В. Смирнов, А. О. Виглинская, Р. В. Шевченко,
А. А. Литвин, В. П. Жердев

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучение межлекарственного взаимодействия афобазола с препаратами-маркерами, являющимися типичными субстратами изоформ цитохрома P450.

Методы. Высокоэффективная жидкостная хроматография с флуориметрическим, масс-спектрометрическим и УФ детектированием.

Результаты. Многие лекарственные препараты могут влиять на активность изоформ цитохрома P450, являясь либо его ингибиторами, либо индукторами, что может лежать в основе межлекарственного взаимодействия, приводящего к клиническим последствиям в виде нежелательных лекарственных реакций или неэффективности. В связи с этим чрезвычайно важной и актуальной задачей является изучение фармакокинетического взаимодействия афобазола при комбинированном введении с препаратами, являющимися типичными субстратами представителей семейства цитохромов CYP2C9, CYP3A4 и CYP1A2. Получены результаты, которые указывают на снижение концентрации лозартана (маркерный препарат CYP2C9) в моче крыс после хронического (в течение 3 или 4 сут, по 3 раза в сутки) введения афобазола, что говорит об его умеренной индукции изофермента CYP2C9. Абсолютные величины метаболических индексов после 3- и 4-суточного введения достоверно не отличаются. Также было установлено, что лозартан не оказывает влияния на CYP3A4. При неинвазивном способе оценки активности CYP3A4 (по соотношению концентраций метаболита кортизола — 6β-гидроксикортизола к неизмененному веществу) установлен индуцирующий эффект. При изучении фармакокинетического взаимодействия афобазола и маркерного препарата CYP1A2 кофеина было выявлено, что на фоне длительного применения афобазола метаболические отношения метаболитов кофеина (теофиллина, теобромона) увеличиваются. Таким образом, афобазол оказывает индуцирующий эффект на изофермент CYP1A2.

Выводы. Выявлен индуцирующий эффект афобазола на изоформы цитохрома P450 CYP2C9, CYP3A4 и CYP1A2 у крыс.

Особенности холинергической регуляции секреторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки у крыс

Е. Ю. Просекина¹, Т. А. Замощина², Т. А. Томова³

¹Национальный Томский государственный университет, Томск;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск;

³Томский государственный педагогический университет, Томск

Цель. Изучить вклад центральных и периферических м- и н-холинорецепторов в секреторную активность желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у крыс.

Методы. Проводился острый эксперимент на 7 группах крыс: интактные; получавшие физиологический раствор; пилокарпин (15 мг/кг); карбахолин (0,05 мг/кг); метацин (15 мг/кг); метацин + пилокарпин; метацин + карбахолин. Опыты проведены зимой, в утренние часы после 18 ч голодания при свободном доступе к воде. Вещества вводили в/б через 1,5 ч после наложения лигатуры на пилорический отдел желудка. После декапитации животных под наркозом извлекали желудок и ДПК, содержимое подвергали биохимическому анализу. Секреторную функцию желудка оценивали по $[aH^+]$ и протеолитической активности ферментов секрета. Слизеобразующую функцию желудка и ДПК определяли по составу гликопротеинов (белок, гексозамины, галактоза, фукоза, нейраминовые кислоты) пристеночной и полостной слизи. Для статистической обработки результатов использовали непараметрический критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

Результаты. Пилокарпин увеличивал объем желудочного секрета, активность ферментов, содержание всех углеводных компонентов желудочной и кишечной слизи, концентрацию белковой части гликопротеинов кишечника. Карбахолин в большей степени увеличивал объем сока желудка, но в меньшей степени усиливал переваривающую способность ферментов. В отношении ферментов кишечника карбахолин обладал более выраженным стимулирующим действием, чем пилокарпин. Препарат увеличивал концентрацию белковой и моносахаридной части гликопротеинов секрета ДПК. Метацин уменьшал секреторную и слизеобразующую функции в изучаемых отделах. При сочетанном назначении метацина с пилокарпином или карбахолином наблюдали понижение уровня углеводных компонентов слизи и белка по отношению к контролю, но по отношению к эффектам метацина содержание исследуемых компонентов гликопротеинов увеличивалось и в желудочной, и в кишечной слизи. Агрессивные показатели желудочной секреции изменялись аналогичным образом после сочетанного введения м-холиноблокатора и м-холиномиметиков. Более выраженное блокирующее действие метацина было обнаружено в отношении эффектов пилокарпина.

Выводы. Таким образом, полученные результаты указывают на то, что центральные и периферические м- и н-холинорецепторы принимают участие в регуляции секреторной активности желез желудка и кишечника. Однако степень и направленность этого участия неоднозначны как в отношении разных отделов ЖКТ, так и разных секреторных клеток.

Изучение противовоспалительной и анальгетической активности нового потенциального лекарственного средства оксифенамида

О. В. Проскура, Т. А. Кромова, Г. А. Желтухина, В. Е. Небольсин, С. А. Суханова

Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна; ООО «Фарминтерпрайвсез», Москва

Цель. Изучение противовоспалительной и анальгетической активности Оксифенамида, являющегося синтетическим аналогом природных фенолсодержащих N-ацильных производных биогенных аминов.

Методы. Исследования были выполнены на мышах и крысах. Соединения вводили внутривенно. Изучали противовоспалительную активность на крысах на модели острого воспаления (модель каррагенин-индуцированного воспаления лап у крыс) при однократном введении соединения и на модели хронического иммунного воспаления (модель адьювантного артрита у крыс) при многократном введении. Анальгетическая активность была изучена на мышах при однократном и многократном введении в тестах: тест «горячей пластины», тест «уксусных корч» при однократном введении, тест отдергивания хвоста (световой пучок). Кроме этого, была изучена язвоборная активность.

Результаты. Оксифенамид на модели острого воспаления (каррагениновый отек) оказывает противовоспалительное действие сопоставимое с действием диклофенака натрия. На модели адьювантного артрита выявлено, что исследуемый препарат обладает антиэкссудативным действием, проявляя противовоспалительную активность как в отношении поврежденной конечности, так и

в отношении контрлатеральной, на которой развивается иммунное воспаление. Это действие сопоставимо с действием диклофенака натрия и превосходит действие цефекоксиба. На модели адьювантного артрита при оценке рентгенологических признаков исследуемое соединение препятствует развитию деформации костной ткани в диапазоне доз от 1 до 10 мг/кг. Данный эффект превосходит такие препараты сравнения как диклофенак натрия, цефекоксиб. Исследование язвоборной активности при 2-недельном введении оксифенамида в дозах 3 и 30 мг/кг показало отсутствие негативного влияния на ЖКТ в отличие от препаратов сравнения — диклофенака натрия, цефекоксиба и нимесулида. Анальгетическое действие исследуемого соединения показано во всех проведенных тестах, как при однократном, так и многократном введении. Данный эффект либо сопоставим, либо превышает таковой таких препаратов сравнения кеторол и катадолон. Анальгетическое действие оксифенамида наблюдается в течение 24 ч, таким образом, существенно превосходя длительность действия препаратов сравнения.

Выводы. Оксифенамид обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием сопоставимым, а в некоторых тестах и превосходящим препараты сравнения и может рассматриваться как потенциальное лекарственное средство для лечения хронических воспалительных заболеваний.

Особенности терапии больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от наличия перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе

Е. А. Протасова¹, Н. В. Фурман¹, О. В. Решетько²

¹ФБГУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России, Саратов;

²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Цель. Выявить различия в лечении у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии в зависимости от наличия перенесенного инфаркта миокарда (ПИМ, не менее 3 мес давности) в анамнезе.

Методы. В исследование были включены 82 пациента (49 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 38 до 80 лет (средний возраст 63 ± 11 года) с ишемической болезнью сердца. Больные были разделены на две группы — с перенесенным инфарктом миокарда и без инфаркта, в обеих группах по 41 пациенту. В исследование включались пациенты, имеющие ишемическую болезнь сердца и клинические проявления ХСН (одышку, отеки, повышенную утомляемость). Диагноз ХСН верифицировался в соответствии с клиническими рекомендациями ВНОК и ОССН (2010). Всем пациентам, включаемым в исследование, проводилось стандартное клиническое обследование: ЭКГ, общий анализ крови, биохимическое исследование крови, доплероэхокардиография, 24-часовое мониторирование ЭКГ. Причина госпитализации у данных больных в 70,7 % случаев являлась нестабильная стенокардия, в 12,1 % — прогрессирование хронической сердечной недостаточности, в 13,4 % — неконтролируемая артериальная гипертензия, 3,6 % — нарушение ритма. Больные, причиной госпитализации которых был острый инфаркт миокарда, в исследование не включались.

Результаты. Больные с ПИМ в анамнезе имели меньшую фракцию выброса — $55,9 \pm 8,8$ %, по сравнению со второй группой ($62,3 \pm 4,7$ %) ($p < 0,05$). В группе больных с ПИМ отмечался более высокий функциональный класс сердечной недостаточности (III ФК — 46 %), против 29,2 % в другой группе. В связи с этим у больных с ПИМ потребовалось более частое назначение диуретиков в 21,9 % случаев, против 14,6 %. В группе с ПИМ предпочтение отдавалось петлевым диуретикам (чаще фуросемиду), когда в группе без инфаркта назначались чаще тиазидные диуретики. Антагонисты альдостерона чаще назначались больным без ПИМ (12,1 %), по сравнению с больными с ПИМ (9,7 %), хотя более целесообразным представляется их более частое назначение лицам, перенесшим ИМ. По другим препаратам, назначавшимся больным различий не выявлено: иАПФ назначались в 94,6 % случаев у больных с ПИМ, по сравнению с 92,8 %, β -адре-

ноблокаторы в 92 %, против 80,4 %, статины и антиагреганты назначались в 100 % случаев в обеих группах.

Выводы. ПИМ в анамнезе больных ИБС ассоциируется с более тяжелым течением ХСН и, как следствие этого, более частой необходимостью назначения диуретиков.

От индивидуализации дозирования к персональной медицине

С. Н. Птицина¹, И. И. Мирошниченко²

¹Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна;

²Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель персональной медицины (ПМ) — оптимизация терапии, предотвращение нежелательных побочных эффектов через выявление индивидуальных генетических особенностей организма и изменение стандартного «блокбастерного» подхода — одно лекарство лечит всех.

Методы достижения максимального лечебного эффекта на фоне минимального побочного действия — проведение генотипирования и терапевтического лекарственного мониторинга. Особое внимание уделяется роли биомаркеров в индивидуализации дозирования, а также совместных усилий врачей-клиницистов и сотрудников генетических и фармакокинетических лабораторий с учетом факторов, влияющих на фармакокинетику препарата.

Установлена роль ПМ в индивидуализации лечения на нескольких уровнях: 1 — идентификация и валидация генов-кандидатов, участвующих в ответе на лекарство; 2 — мониторинг и обеспечение управления терапией; 3 — разработка фармакогенетических тест-систем для генотипирования. Разработаны генетические тесты для индивидуального подбора препаратов и их доз в условиях реальной клинической политерапии. Представлены группы людей, особо нуждающиеся в ПМ (так называемые группы риска). Особое внимание уделяется проблеме создания эффективных средств для лечения редких заболеваний — препаратов-сирот (orphan-drugs), а также проблеме отдельных малочисленных субпопуляций больных. Рассматривается проблема клинических испытаний, в практике проведения которых условно предполагается нормальное распределение испытуемых по чувствительности к лекарствам, однако более реальным представляется выявление генетического полиморфизма и разделение пациентов на группы.

Проанализированные проблемы и результаты позволяют сделать вывод о важном вкладе ПМ в лекарственную практику и необходимости дальнейшего развития нормативной и методологической базы, что позволит приблизить время индивидуального подхода к лечению конкретного больного.

Абсорбция слабых электролитов в желудочно-кишечном тракте не зависит от pH среды?

В. Г. Пухальская, А. И. Довгий

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздравоохранения РФ, Москва

Принято считать, что пассивная диффузия слабых электролитов через клеточные мембраны сильно зависит от pH среды, поскольку только недиссоциированные молекулы могут свободно проникать через билипидный мембранный слой. Поэтому слабокислые соединения якобы лучше всасываются из просвета желудка, а слабые основания из кишечника. Этот постулат можно встретить во многих учебных пособиях по фармакологии и токсикологии. Мы попытались оценить правильность этих рассуждений.

Рассчитать процент нейтральных молекул и ионов в конкретном растворе для каждого вещества можно по формуле Гендерсона – Гессельбаха. Существует мнение, что полученные данные можно использовать для количественной оценки абсорбции слабых электролитов из различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в кровь.

На занятиях по фармакокинетике студентам часто предлагается решать задачи с использованием формулы Гендерсона – Гессельбаха, например, «определить количество ацетилсалициловой кислоты (АСК), всосавшейся из желудка при pH желудочного

сока, равном 4,5». Согласно этим расчетам число заряженных молекул для АСК (pK_a 3,5) будет в 10 раз превышать число неионизированных. Следовательно, студент должен ответить, что в данном случае только 10 % препарата поступит из желудка в кровь, и что при защелачивании желудочного сока абсорбция препарата будет уменьшаться, а в кишечнике АСК вообще всасываться не будет ввиду ничтожно малого количества нейтральных молекул. Однако клинические данные показывают, что многие слабокислые лекарственные средства хорошо всасываются в кишечнике. Не согласуются с теоретическими рассуждениями и данные по абсорбции слабых оснований. Например, пропранолол (pK_a 9,4), метопролол (pK_a 9,8), атропин (pK_a 9,7) по расчетам вообще не должны всасываться в ЖКТ, так как не только в желудке, но даже и в кишечнике они будут практически полностью ионизированы. Данное противоречие объясняется непригодностью уравнения Гендерсона – Гессельбаха для проведения расчетов в биологических системах. Такие расчеты не учитывают возможность полного сдвига химического равновесия в сторону неионизированной молекулы по мере ее всасывания в кровь.

Таким образом, математические расчеты количества неионизированных молекул лекарственных средств не позволяют оценить их способность всасываться в различных отделах ЖКТ и не должны использоваться в задачах по фармакокинетике. Формулы не учитывают динамический характер химического равновесия, а также наличие возможных специфических транспортеров.

Изучение анальгетического эффекта бупренорфина и сочетаний бупренорфина с налоксоном у крыс на модели горячая пластина

М. В. Пчелинцев

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздравоохранения РФ, Санкт-Петербург

Цель. Выявление наличия и длительности влияния налоксона на анальгетический эффект бупренорфина при сочетанном внутримышечном введении препаратов крысам на модели «горячая пластина». Установление соотношения доз бупренорфина и налоксона, при которых влияние налоксона на эффект бупренорфина будет максимальным.

Методы. Для оценки анальгетического эффекта бупренорфина и сочетаний бупренорфина с налоксоном использовался тест «горячая пластина». Крыс поочередно помещали на металлическую горячую пластину, нагретую до 58 °С. Реакцию крыс на болевое воздействие тестировали перед введением препаратов и через 5, 15, 30, 60, 90, 120 и 240 мин после внутримышечного введения.

Результаты. Бупренорфин при внутримышечном введении в диапазоне доз 0,01 – 3 мг/кг оказывал достоверный анальгетический эффект у крыс линии Wistar на модели «горячая пластина». Максимальный анальгетический эффект отмечен в дозе 1 мг/кг. Дальнейшее повышение дозы не вызывало увеличения анальгетического эффекта, зависимость «доза – анальгетический эффект» бупренорфина имела вид «купообразной» кривой. При одновременном введении разных соотношений бупренорфина и налоксона (от 1/0,0078 до 1/4) при неизменной дозе бупренорфина 1 мг/кг, налоксон достоверно ослаблял анальгетический эффект бупренорфина в дозе 0,25 мг/кг и выше (Kruskal – Wallis Nonparametric ANOVA test, $KW = 80,42, p < 0,0001$). Подавление налоксоном анальгетического эффекта бупренорфина длилось менее 60 мин, а далее наблюдалась достоверная аналгезия, вызванная бупренорфином ($F(10,77) = 6,247; P < 0,0001$), которая сохранялась с 90-й до 210-й минуты.

Выводы. Налоксон при одновременном внутримышечном введении с бупренорфином достоверно подавляет анальгетический эффект бупренорфина в тесте «горячая пластина» при соотношении доз бупренорфин/налоксон 1/0,25; 1/1, 1/2 и 1/4. Продолжительность подавляющего эффекта налоксона на аналгезию значительно короче длительности анальгетического эффекта бупренорфина.

Опыт применения ацизола в качестве адаптогена

И. А. Радионова¹, С. А. Лебедева¹,
З. Х. Бабаниязова²

¹ЗАО «Ацизол Фарма», Москва;

²ФГБУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучение эффективности Ацизола в качестве средства сохранения здоровья и профилактики при риске ингаляции оксида углерода.

Методы. Комплекс физикальных, инструментальных и лабораторных методов исследования до и по завершении приема препарата «Ацизол, капсулы 120 мг» пожарными г. Санкт-Петербург по разработанной схеме.

Результаты. Проведенные исследования показали высокую эффективность лекарственной формы «Ацизол, капсулы 120 мг» при использовании в качестве профилактического средства укрепления здоровья. Установлены достоверные повышения по сравнению с контрольной группой: спонтанной бактерицидной активности нейтрофилов, что можно расценить как мягкий иммуномодулирующий эффект, концентрации супероксиддисмутазы — одного из важнейших ферментов антиоксидантной защиты организма, парциального давления кислорода крови, что свидетельствует об улучшении обеспечения тканей организма кислородом. Выявлена явная тенденция к снижению концентрации лактата крови и содержанию карбоксигемоглобина. При стресс-тесте достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке, улучшилась вентиляционная функция легких, возросло максимальное потребление кислорода. Повышенная толерантность к нагрузке сохранялась и через 1,5–2 месяца после приема препарата. Подтверждена высокая эффективность антидотных свойств Ацизола на примере использования препарата при табакокурении. Прием препарата нормализовал не только содержание цинка в организме, но и других показателей элементного статуса (Fe, Co, Mg, Ca, Se и др.). Переносимость препарата была хорошей, осложнений и побочных реакций не наблюдалось.

Выводы. Доказана высокая эффективность препарата Ацизол в качестве адаптогена, а также целесообразность его применения для решения проблем цинкдефицитных состояний и коррекции элементного статуса организма.

Стандартизация и оценка физико-химической агрессивности таблеток — новый подход к повышению качества лекарств и технологии их приема внутрь

Т. Л. Рединова, А. Л. Ураков,
А. П. Решетников, Э. И. Назарова

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Цель. Выяснение механизмов и путей инактивации локального ulcerогенного действия таблеток.

Методы. Классическими лабораторными, экспериментальными и клиническими методами изучены физико-химические свойства таблеток и механизмы их местного агрессивного действия на твердые и мягкие ткани полости рта поросят и взрослых здоровых добровольцев.

Результаты. Показано, что таблетки всех лекарств оказывают агрессивное действие на слизистую оболочку полости рта, поскольку оно не стандартизируется и не контролируется. В связи с этим при рассасывании таблеток они оказывают местное раздражающее, прижигающее либо ulcerогенное действие. Показано, что современные таблетки имеют различные размеры, показатели растворимости, распадаемости, а также различную закисляющую и гиперосмотическую активность, значения которых могут отличать их друг от друга в 2 — 10 раз. Кроме этого, оказалось, что все таблетированные препараты производятся с различной твердостью, значения которой сегодня не контролируются. Определенные твердости таблеток показали, что значения твердости таблеток лекарственных средств могут отличать их друг от друга более чем в 5000 раз! В экспериментах на поросятах и в клинических исследованиях на взрослых здоровых добровольцах установлено, что лидерами агрессивного действия являются таблетки лекарств с самыми большими размерами, с самой высокой кислотностью, гиперосмотичностью, твердостью и/или медленной распадаемостью.

Установлено, что рассасывание самых агрессивных таблетированных лекарственных средств во рту в условиях непрерывного их взаимодействия с одним и тем же участком слизистой оболочки губ на протяжении не более 2 мин вызывает появление симптомов обратимого и кратковременного воспаления в участке контакта, а удлинение продолжительности контакта до 6–12 мин вызывает в области контакта некроз эпителия, появление выраженных симптомов необратимого воспаления слизистой оболочки, развитие физико-химического ожога и язвы. Установлено, что самыми агрессивными факторами таблеток являются высокая кислотность, гиперосмотичность, твердость, большая продолжительность распадаемости и непрерывного контакта с тканью.

Выводы. Отсутствие стандартов и контроля показателей твердости, закисляющей, гиперосмотической активности, местного раздражающего и прижигающего действия производимых таблетированных лекарственных средств на мягкие и твердые ткани полости рта является причиной низкого качества лекарств и безопасности их приема внутрь.

Агонисты ГАМК_A рецепторов и латентное торможение

А. В. Редькина¹, Т. А. Замощина², Л. В. Лоскутова³

¹Национальный Томский государственный университет, Томск

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск;

³НИИ физиологии СО РАМН, Новосибирск

Феномен латентного торможения отражает способность мозга игнорировать нерелевантные стимулы. Нарушение данного процесса регистрируется у больных психическими расстройствами с нарушениями в эмоциональной и когнитивной сферах. Цель исследования состояла в изучении роли ГАМК_A рецепторов в формировании латентного торможения у высокотревожных крыс.

В эксперименте использованы крысы-самцы в возрасте 3–4 мес. Условную реакцию пассивного избегания вырабатывали по классической методике. Регистрировали латентный период перехода из светлого отсека в темный и количество переходов за 180 с наблюдения. Процедура формирования латентного торможения проводилась в парадигме УРПИ по разработанной ранее Л. В. Лоскутовой (1985) схеме. Для оценки уровня тревожности использовали приподнятый крестообразный лабиринт. В течение 5 мин регистрировали число входов в открытые и закрытые рукава и время нахождения в них, рассчитывали отношение числа входов в открытые рукава к общему числу входов (в %), а также количество выглядываний. В качестве агонистов ГАМК_A рецепторов использовали медазепам мусцимол. Первый вводили в дозе 2 мг/кг, а второй — 1 мг/кг перед обусловливанием многократно презэкспонированного стимула. Контрольная группа получала физиологический раствор. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью одно- и двухфакторного дисперсионного анализа и критерия Фишера.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что латентное торможение было значительно ослаблено у высокотревожных крыс и усилено у низкотревожных. Крысы с высоким уровнем тревожности, отобранные по поведению в приподнятом крестообразном лабиринте, достоверно ($p < 0,005$) отличались от группы сравнения — низкотревожных — по числу выходов в открытые рукава ($0,15 \pm 0,08$ и $3,00 \pm 0,35$, соответственно) и времени нахождения в них ($0,21 \pm 0,12$ и $42,16 \pm 5,51$, соответственно), числу переходов в темные рукава ($3,21 \pm 0,51$ и $7,38 \pm 0,64$, соответственно), по отношению числа переходов в % ($2,31 \pm 1,27$ и $31,44 \pm 3,61$, соответственно), а также количеству выглядываний ($3,47 \pm 0,63$ и $11,55 \pm 1,02$, соответственно). Агонисты ГАМК_A-рецепторов мусцимол и медазепам усиливали латентное торможение у высокотревожных крыс.

Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи градиента тревожности и вовлечения ГАМК_A рецепторов в процесс торможения внимания к нерелевантной информации.

Роль водной среды организма в формировании эффектов лекарственных средств

К. М. Резников, Е. Б. Сабитова, М. Н. Фуфлыгина

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

Цель. Установить роль биогенной воды в формировании эффектов лекарственных веществ.

Методы. С использованием растворов натрия хлорида, имеющих разный окислительно-восстановительный потенциал (ОВП): от $-(450 \div 550)$ мВ до $+(700 \div 800)$ мВ и лекарственных средств с установленным механизмом действия (анальгин, парацетам, мелипрамин, мексидол, клофелин, гепарин, варфарин, викасол и др.) в условиях экспериментальной патологии (545 крыс, 120 кроликов) и применения ряда фармакологических методик показано, что изменение ОВП жидких сред организма существенно модифицирует эффекты лекарственных средств.

Результаты. Конформационные особенности биомолекул мембран определяются структурой связанной с ними воды (Н. А. Бульенков, 1991), поэтому снижение степени структурной упорядоченности водного раствора приводит к существенному изменению конформации и, соответственно, функциональных свойств белков (Л. А. Сосновский, В. С. Мосиенко, 1994), что может изменить формирование эффектов лекарственных веществ. Общепринятый рецепторный механизм формирования фармакологического эффекта является не единственным. Движущаяся молекула лекарственного вещества обладает электромагнитным полем, характеристики которого отражают ее свойства. Это поле взаимодействует с электромагнитным полем молекул организма (резонанс) изменяя функционально-метаболические процессы в клетке. Другой путь передачи лекарственной информации реализуется посредством гидратной оболочки молекулы лекарственного вещества, взаимодействующей с молекулами структурированной воды организма, в результате чего изменяется процесс протонной передачи информации на биоструктуры клеток организма (К. М. Резников, 1999). Проведённые эксперименты с применением психотропных средств (ЦНС состоит на 80 % из воды) после введения растворов с различным ОВП, позволяют допустить неразрывную связь изменений психологических процессов с изменениями структурно-метаболических явлений при формировании фармакологического эффекта; использование средств, влияющих на систему РАСК, подтверждает это положение.

Выводы. Таким образом, изменение ОВП жидких сред организма введением растворов натрия хлорида с различной величиной ОВП создаёт условия для модификации фармакологического эффекта лекарственных препаратов

Ингибитор СК2 1-пропил-4,5-ди(Н-метилкарбамоил)имидазол повышает адаптацию к гипоксии

Б. А. Рейхардт, И. Я. Александрова, Н. С. Сапронов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

В НИИЭМ была синтезирована группа соединений, 1-алкил-4,5(Н-метилкарбамоил)имидазолов, включающая ингибиторы и активаторы протеинкиназы СК2 и показано, что активаторы СК2 обладают свойствами ноотропов, нейропротекторов и усилителей памяти. Важнейшими функциями СК2 являются проведение сигнала в ядро и регуляция экспрессии генов на уровне структуры хроматина. Благодаря этому стимуляторы СК2 способны стабилизировать эффекты обучения, фармакотерапии и электростимуляции структур мозга. В последние годы СК2 стали рассматривать как стресс-киназу, активирующуюся в ответ на дефицит O_2 , АФК, УФО и повреждение ДНК. Так, СК2 регулирует про/антиапоптотные каскады Jip, Max, p53 и NFkB; интегрирует с сигнальными путями MAPK и HIF1; и стимулирует Ref1-зависимую активацию AP1, Myb, NFkB и p53 при действии АФК. Учитывая единые механизмы реакции генома клетки на изменение внешней среды, представляло интерес изучить способность модуляторов СК2 консолидировать структурно-функциональный след адаптации.

Животных адаптировали к гипоксии «подъемом» в барокамере на высоту 7000 м по 6 часов ежедневно в течение месяца. На по-

следней неделе крысы ежедневно получали модуляторы СК2, а затем тестировались в опытах с острой «баночной» гипоксией. Одновременно изучались состояние синаптических мембран, транскрипционная активность изолированных ядер и фосфорилирование белков хроматина нейронов.

Неожиданным оказалось, что не только стимулятор, но и ингибитор СК2 повышают способность животных переносить повторную гипоксию. Частичное объяснение поведения ингибитора СК2 при адаптации дает анализ фосфорилирования белков хроматина. Так, оба препарата, стимулятор и ингибитор СК2 повышали общее фосфорилирование архитектурного фактора хроматина HMGN1, причем ингибитор СК2 — в большей степени. При этом дефицит СК2-зависимого фосфорилирования HMGN1 при действии ингибитора СК2 восполнялся за счет СК2-независимого, тогда как стимулятор СК2, повышая СК2-зависимое фосфорилирование HMGN1, снижал СК2-независимое. Поэтому на уровне общего фосфорилирования HMGN1 и регуляции транскрипции эффекты модуляторов СК2 практически не отличались. Предполагается, что при снижении СК2-зависимого звена на фоне ингибитора СК2, адаптация могла осуществляться по альтернативным, СК2-независимым механизмам.

Полученные данные свидетельствуют о чрезвычайной мощности и гибкости физиологических механизмов адаптации и необходимости тщательных фармакодинамических исследований при прогнозировании эффектов лекарственных средств.

Ингибитор СК2 1-пропил-4,5-ди(Н-метилкарбамоил)имидазол повышает устойчивость к генотоксическому стрессу

Б. А. Рейхардт, И. Я. Александрова, Н. С. Сапронов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

В работе были использованы 1-алкил-4,5(Н-метилкарбамоил)имидазолы (НИИЭМ), обладающие свойствами ноотропов и усилителей памяти. Молекулярной мишенью этих соединений является протеинкиназа СК2, ряд клеточных функций которой связан с генерацией стресс-сигнала, механизмами репарации ДНК и противодействия апоптозу. СК2 при повреждении ДНК останавливает RNAPIII, непосредственно или с помощью XRCC1 вовлекает ДНК-топоизомеразу I/II, ДНК-геликазу, ДНК-лигазу I, поли(АДФ-рибоза)-полимеразу, APE, ДНК-полинуклеотид киназу, ДНК-полимеразу в, ДНК-лигазу III в стресс-ответ; повышает доступность ДНК для NER, ингибирует апоптотный фактор CHOP, сборку DISC и активацию каспазы 8. Для характеристики ноотропного действия модуляторов СК2 представляло интерес изучить их способность защищать развивающийся мозг от пренатального повреждения.

Для этого на 14-й день беременности самкам крыс в амнион вводили генотоксический агент хлоридин, а затем оценивали показатели развития, памяти и поведения потомства на фоне пренатальной терапии модуляторами СК2 и без. Параллельно изучали состояние синаптических мембран, активность транскрипции и СК2 в ядрах нейронов мозга эмбрионов и потомства крыс.

Установлено, что пренатальный генотоксический стресс индуцирует нарушения системы СК2-транскрипция-нейропластичность и сопровождается аномалиями эмбриогенеза, отставанием в развитии и отдаленными когнитивными дефицитами. В этих условиях активатор СК2 повышал повреждающее действие хлоридина, в то время как ингибитор СК2 оказывал защитный эффект, снижая дефициты развития и нарушения поведения. Типирование СК2 по чувствительности к 1-алкил-4,5(Н-метилкарбамоил)имидазолам, позволяет предполагать, что действие ингибитора СК2 связано с экспрессией в эмбриональном мозге $a_2\beta_2$ -изоформы СК2, с иным типом регуляции, чем в дифференцированных нейронах, богатых $a_1\beta_2$ -СК2. Сходная картина наблюдалась в клетках печени, представленных $a_2\beta_2$ -изоформой СК2, где оба, активатор и ингибитор СК2 стимулировали активность СК2. По достижении крысами возраста один месяц активатор и ингибитор СК2 оказывали противоположное действие на активность СК2 нейронов.

Таким образом, если в когнитивных моделях активаторы СК2 облегчали сохранение следа памяти, то при окислительном и генотоксическом стрессе выраженное защитное действие демон-

стрировали ингибиторы СК2. Полученные данные привлекают интерес к СК2, как потенциальной мишени цитопротекторных, противовоспалительных и антиапоптозных средств.

Влияние нового производного дигидрохверцетина на окисление фибриногена озон

*В. С. Роговский, А. И. Матюшин,
А. П. Порохин, Н. Л. Шимановский*

*ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздравсоцразвития РФ, Москва*

Целью настоящей работы явилось изучение влияния нового производного дигидрохверцетина КН-14 на окисление фибриногена.

Для изучения влияния КН-14 на окисление фибриногена использовался УФ-спектрофотометрический метод. В качестве окислителя был выбран озон. Степень окислительной деградаци фибриногена оценивалась по уменьшению амплитуды максимума поглощения фибриногена в УФ-области после окисления озонем в закрытом реакторе.

При окислении фибриногена в присутствии КН-14 оптическая плотность фибриногена в его максимуме поглощения уменьшилась на 5 %, тогда как в отсутствие КН-14 оптическая плотность фибриногена уменьшилась на 30 % после окисления озонем. Следует отметить, что КН-14 обладает большей протекторной активностью в отношении окисления фибриногена, чем нативный дигидрохверцетин. Так, согласно результатам предыдущих исследований, при совместном окислении фибриногена и дигидрохверцетина оптическая плотность фибриногена уменьшилась на 12 %.

КН-14 обладает выраженной протекторной активностью в отношении окисления фибриногена (оптическая плотность фибриногена в его максимуме поглощения уменьшилась на 5 % в присутствии КН-14, тогда как в отсутствие КН-14 оптическая плотность фибриногена уменьшилась на 30 % после окисления озонем).

Психотропная активность новых производных оксibenзойных кислот с аминокислотами и циклическими аминами

Н. В. Родина, И. А. Мяжкова, С. В. Лисина

*НИИ фармакологии Волгоградского государственного
медицинского университета, Волгоград*

Цель. Поиск новых активных соединений среди производных оксibenзойных кислот с аминокислотами для коррекции психических нарушений. Поиск новых активных соединений среди производных оксibenзойных кислот с циклическими аминами для коррекции психических нарушений.

Методы. Использовались модели первичного фармакологического скрининга — «открытое поле», приподнятый («плюс»)-лабиринт, тест форсированного плавания Порсольта, выработка условной реакции пассивного избегания и определение порога болевой чувствительности. Эксперименты выполнены на 270 белых беспородных крысах обоего пола весом 180 – 250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Вещества вводили внутривенно за 60 мин до эксперимента в дозах 10 и 50 мг/кг.

Результаты. Соединения С-5 и С-8 показали антидепрессивную активность в тесте Порсольта в обеих дозах. Соединения С-12 и С-13 в обеих дозах; С-1 и С-11 в дозе 10 мг/кг; С-8 и С-10 в дозе 50 мг/кг проявили антиамнестическую активность в тесте УРПИ. У соединений С-11 в обеих дозах и С-1 в дозе 50 мг/кг была выявлена анксиолитическая активность в тесте приподнятого плюс-лабиринта, одновременно вещество С-11 в обеих дозах показало противотревожный эффект в тесте «открытое поле». В тесте «открытое поле» у вещества С-11 в дозе 50 мг/кг был зарегистрирован общий психостимулирующий эффект. У веществ С-1 и С-5 в дозе 50 мг/кг отмечено анальгетическое действие при определении порога вокализации, что согласуется с полученными ранее данными.

Выводы. В результате скрининга установлено, что исследуемые соединения в дозах 10 и 50 мг/кг при внутривенном введении проявили разнонаправленную психотропную активность. Представляется перспективным продолжить целенаправленный синтез и дальнейшее исследование соединений этого ряда.

Изучение фармакологической эффективности новых продуктов органического синтеза

*И. П. Рудакова, С. В. Чащина, О. В. Гашкова,
В. И. Панцуркин, Б. Я. Сыропятов*

*ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая
академия» Минздравсоцразвития РФ, Пермь*

Цель. Исследование острой токсичности, антиаритмической и местноанестезирующей активности нового соединения, относящегося к производным ариламинов аминокислот, синтезированного на кафедре органической химии Пермской фармацевтической академии.

Методы. В опытах на мышах определяли острую токсичность соединений при внутривенном способе введения. Антиаритмическую активность изучали на модели аритмий, вызванных внутривенным введением 3 % раствора хлорида кальция в дозе 280 мг/кг. Определяли среднесмертельную и эффективную антиаритмическую дозы. Антифибрилляторную активность изучали на модели острой коронарной окклюзии у крыс. Учитывали частоту развития фибрилляции и смертность. В качестве препарата сравнения использовали лидокаин. Препараты вводили внутривенно за 3 мин до окклюзии в эффективных противоритмических дозах. Активность при поверхностной анестезии изучали в опытах на роговице глаза кролика методом Ренье. Определяли глубину анестезии путем расчета индекса Ренье и продолжительность анестезии в минутах. Активность соединения при инфльтрационной анестезии исследовали в опытах на крысах методом E. Büllbring, J. Wajda. Проводниковую анестезию моделировали по методу А. Р. Tjuant на наркотизированных крысах. По изменению порога раздражения определяли глубину анестезии в процентах по отношению к исходной величине и продолжительность анестезии в минутах.

Результаты. LD₅₀ исследуемого соединения составила 65,0 мг/кг, а эффективная антиаритмическая доза (ED₅₀) — 1,4 мг/кг, т.е., антиаритмический индекс (LD₅₀/ED₅₀) оказался равен 46,4, в то время как у лидокаина он находится на уровне 5,1. На модели острой коронарной окклюзии обнаружено, что при введении лидокаина аритмии регистрировались в 37 % случаев, у 25 % животных наблюдались вспышки фибрилляции. При введении исследуемого соединения аритмии развивались в 29 % опытов, что достоверно меньше по сравнению с контролем (87 %), фибрилляция желудочков не наблюдалась. В опытах с введением нового соединения и лидокаина смертность на фоне окклюзии отсутствовала. При поверхностной анестезии исследуемое соединение оказалось неактивным. При проводниковой и инфльтрационной анестезии обнаружен выраженный анестезирующий эффект, глубина которого составляла 100 % и достигалась в течение 20,0 ± 4,0 мин. Активность сохранялась в течение 82,3 ± 7,6 и 100,0 ± 10,8 мин соответственно, что несколько меньше, чем у лидокаина.

Выводы. Исследуемое соединение представляет интерес для дальнейшего изучения в качестве антиаритмического средства.

Изучение безопасности противовоспалительного препарата Афлогилекс-гель 0,02 %

*А. В. Рыбакова, О. И. Авдеева,
М. Н. Макарова, И. Е. Макаренко*

*ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»,
Санкт-Петербург*

Цель. Изучение острой и хронической токсичности противовоспалительного препарата Афлогилекс в лекарственной форме гель 0,02 % при нахождении и внутривенном (в/ж) введении на половозрелых аутбредных крысах и мышах.

Методы. Для изучения острой токсичности препарата Афлогилекс-гель 0,02 % вводили крысам и мышам в/ж однократно в дозах 10, 20, 30, 45 и 60 г/кг, наочно однократно в дозах 1,2, 2,4,

3,6, 4,8, 6,0 г/кг. Во время изучения хронической накожной токсичности на аутбредных крысах препарат применяли многократно накожно в дозах 0,4, 2,0, 4,0 г/кг. Введение осуществляли 21 день. На 7-й, 14-й и 21-й день исследования проводилось взвешивание животных. На 21-й день изучили локомоторную активность животных в тесте «Открытое поле». Эвтаназия осуществлялась на 22-й день исследования путем обескровливания из полостей сердца для анализа клинических и биохимических показателей.

Результаты. По результатам изучения острой токсичности препарата Афлогилекс-гель 0,02 % установить значения LD_{50} оказалось невозможным в связи с отсутствием гибели в экспериментальных группах при обоих путях введения обим видам экспериментальных животных. По показателям острой токсичности препарат можно отнести к VI классу относительно безвредных веществ по классификации Hodge и Sterner. Изучение хронической накожной токсичности препарата Афлогилекс-гель 0,02 % показало, что 21-дневное накожное нанесение исследуемого препарата Афлогилекс-гель 0,02 % в дозах 0,4, 2,0 и 4,0 г/кг накожно не влияет на общее состояние и ориентировочно-исследовательскую деятельность экспериментальных животных. Величины изменений физиологических, биохимических и гематологических показателей, вызванные применением препарата Афлогилекс-гель 0,02 % при 21-дневном накожном нанесении, сравнивались с аналогичными изменениями у контрольных животных. Ни в одном случае в исследованных тестах статистически значимых различий между исследованными и контрольными животными не отмечалось. По результатам патоморфологических и гистологических исследований накожное нанесение препарата не оказало местно-раздражающего действия на кожу, не вызвало развития дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиматозных клетках и строме внутренних органов.

Выводы. Результаты оценки безопасности препарата Афлогилекс-гель 0,02 % позволяют рекомендовать его в качестве безопасного лекарственного препарата для наружного применения.

Изучение взаимодействия афобазола и его основного метаболита с σ_1 рецепторами

Е. В. Ряскина

ФГБУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучение взаимодействия анксиолитика афобазола (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорида) и его основного метаболита М-11 (2-[2-(3-оксоморфолин-4-ил)этилтио]-5-этоксibenzимидазола гидрохлорида) с σ_1 рецепторами *in vitro* в сравнении с лигандами σ_1 рецепторов различных химических групп.

Методы. Взаимодействие афобазола и М-11 с σ_1 рецепторами *in vitro* изучали с применением радиолигандного анализа. В качестве меченого лиганда использовали [3H](+)пентазоцин. Опыты проводили на линии Т лимфоцитов человека Jurkat и P2 фракции гомогенатов головного мозга беспородных мышей CD 1. В качестве лигандов сравнения использовали (+)-3-PPP hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide, 1,3-di-o-tolylguanidine (DTG), haloperidol, PRE-084 hydrochloride, BD-1047 dihydrobromide, dehydroepiandrosterone (DHEA), progesteron в диапазоне концентраций 10^{-3} – 10^{-12} М.

Результаты. В результате анализа связывания афобазола и М-11 с σ_1 рецепторами *in vitro* были получены кривые конкурентного вытеснения и рассчитан параметр IC_{50} . В экспериментах на линии Т лимфоцитов человека афобазол проявил лигандные свойства к σ_1 рецепторам в микромолярном диапазоне ($IC_{50} = 7,1 \cdot 10^{-6}$ М). В тех же экспериментальных условиях значение $IC_{50} = 9,6 \cdot 10^{-4}$ М для М-11 позволяет сделать заключение об отсутствии фармакологически значимого средства основного метаболита к σ_1 рецепторам. Результаты экспериментов на гомогенатах головного мозга мышей CD1 подтверждают наличие у афобазола лигандных свойств к σ_1 рецепторам в микромолярном диапазоне концентраций и отсутствие средства к данному типу рецепторов у основного метаболита афобазола М-11. IC_{50} для афобазола и М-11 составило $1,37 \cdot 10^{-5}$ М и $8,51 \cdot 10^{-4}$ М соответственно. Полученное значение IC_{50} для афобазола близко к значениям, установленным для DHEA и прогестерона.

Выводы. Результаты экспериментов *in vitro* на P2 фракции гомогенатов головного мозга беспородных мышей CD 1 подтверждают наличие у афобазола лигандных свойств к σ_1 рецепторам, установленных на линии Т лимфоцитов человека, и отсутствие средства к данному типу рецепторов у основного метаболита афобазола М-11.

IC_{50} афобазола близко к значениям, установленным для соединений DHEA и прогестерона, рассматривающихся в качестве эндогенных лигандов σ_1 рецептора.

Оценка противогипоксической активности жидкостей с различным окислительно-восстановительным потенциалом

Е. Б. Сабитова

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздравсоцразвития РФ, Воронеж

Цель. Оценить противогипоксическую активность жидкостей с различным окислительно-восстановительным потенциалом (ОВП) на моделях баночной и гемической гипоксии.

Методы. Эксперимент проводился на белых мышах ($n = 123$). Жидкости с различным ОВП (католит — ОВП $-(510 \div 550)$ мВ и анолит — ОВП $+(710 \div 770)$ мВ) вводились внутривентриально однократно в объеме 0,1 мл/10 г массы тела, через желудочный зонд в том же объеме или перорально в течение 3 сут вместо питьевой воды. В качестве препарата позитивного контроля мышам внутривентриально вводился мексидол в дозе 20 мг/кг за 1 ч до начала эксперимента. Мышам контрольной группы внутривентриально вводилась физиологический раствор. При моделировании «баночной» гипоксии животные помещались по одному в герметически закрываемые контейнеры объемом 150 см³. Регистрировалось время до наступления апноэ, которое фиксировалось визуально. При моделировании гемической гипоксии животным вводился нитрит натрия в токсической дозе 300 мг/кг с последующей регистрацией времени выживания животных.

Результаты. При моделировании «баночной» гипоксии время до наступления апноэ внутривентриального введения католита увеличилось на 20 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). После внутривентриального введения анолита время до наступления апноэ увеличилось в 1,5 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой животных и на 24 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой позитивного контроля «мексидол». После однократного перорального введения анолита данный показатель увеличился на 41 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля и на 18 % по сравнению с группой животных, которым был введен мексидол. При моделировании гемической гипоксии продолжительность жизни мышей после внутривентриального введения католита увеличилась на 28 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. После внутривентриального введения анолита продолжительность жизни мышей была на 54 % ($p < 0,01$) больше, чем в контрольной группе и на 22 % ($p < 0,01$) больше, чем в группе животных, которым был введен мексидол. Наибольшие изменения были зарегистрированы после однократного перорального введения анолита: продолжительность жизни животных была в 2 раза ($p < 0,01$) больше, чем в контрольной группе и на 67 % ($p < 0,01$) больше, чем в группе позитивного контроля «мексидол».

Выводы. Жидкости с отрицательным ОВП $-(510 \div 550)$ мВ и положительным ОВП $+(710 \div 770)$ мВ обладают выраженной противогипоксической активностью при внутривентриальном и однократном пероральном введении лабораторным животным.

Синтетический пептид изовалериол-глутамил-триптофан в экспериментальной терапии трофической язвы

Т. Н. Саватеева-Любимова, М. М. Любишин, Д. С. Лисицкий, А. В. Саватеев

ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Целью работы явилось оценить влияние синтетического пептида изовалериол-глутамил-триптофана (ИВ-ГТ), предоставленного для исследования ООО «ЦитоНИР», Санкт-Петербург, на те-

чение репаративных процессов в модели наружной трофической язвы у крысы.

Методы. Исследования были проведены на 80 белых беспородных крысах самцах массой 180–200 г. Моделирование трофической язвы нижних конечностей осуществляли методом иссечения седалищного нерва. Перед началом терапии крысы были разделены на пять групп так, чтобы процесс поражения задних конечностей в каждой группе был приблизительно одинаков. Исследуемые препараты вводили внутривенно 1 раз в день, в течение 14 суток. Регистрируемые показатели: площадь язв, степень трофических поражений по балльной системе (1 балл — покраснение кожи, 2 балла — покраснение + отечность, 3 балла — покраснение + отечность + язва, 4 балла — покраснение + отек + язва с деформацией пальцев прооперированной конечности. Оценивали состояние каждой прооперированной лапы крысы отдельно (с целью увеличения количества регистраций). Затем суммировали баллы, полученные в каждой группе экспериментальных животных в разные сроки после операции (1 раз в 2 дня в течение месяца) и рассчитывали средний балл. Для оценки динамики заживления трофических язв использовали специально разработанный количественный способ, позволяющий объективно сравнивать активность предлагаемых лекарственных средств — уравнение И. И. Шмальгаузена.

Результаты. Динамическая оценка инволюции трофических поражений, оцененная по удельной скорости заживления язвы (С), показала, что изучаемый пептид дозозависимым образом способствовал репарации язвенных поражений, превосходя по своей эффективности препарат сравнения. Первая неделя лечения: контроль — $C = 0,003$; ИВ-ГТ, 9 мг/кг — $C = 0,01$; ИВ-ГТ, 45 мг/кг — $C = 0,14$; ИВ-ГТ, 90 мг/кг — $C = 0,11$; солкосерил, 1,73 мл/кг — $C = 0,03$. Вторая неделя лечения: контроль — $C = 0,03$; ИВ-ГТ, 9 мг/кг — $C = 0,06$; ИВ-ГТ, 45 мг/кг — $C = 0,01$; ИВ-ГТ, 90 мг/кг — $C = 0,23$; солкосерил, 1,73 мл/кг — $C = 0,06$.

Выводы. Соединение ИВ-ГТ проявило выраженную репаративную активность в отношении инволюции трофических язв нижних конечностей в эксперименте. Полученные результаты являются основанием для продолжения исследований в настоящем направлении, в том числе, с применением топических форм синтетических коротких пептидов.

Определение концентрации иматиниба как объективный критерий комплаентности пациентов с неудачей терапии и субоптимальным ответом при лечении хронического миелолейкоза

М. И. Савельева¹, Н. Н. Еременко¹, О. С. Самойлова², И. Н. Самарина³, Н. В. Кащеева²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва;

²Нижегородская областная клиническая больница им. Семашко, Нижний Новгород;

³ГБУЗ НО «Больница скорой медицинской помощи», Дзержинск Нижегородской области

Цель. Оценить динамику уровня концентрации иматиниба в плазме крови у пациентов с ХМЛ-ХФ при неудаче терапии и субоптимальном ответе после проведения беседы о необходимости соблюдения комплайенса или после эскалации дозы.

Методы. Исследование проведено на базе НОКБ им. Семашко, г. Нижний Новгород и на базе МУЗ «БСМП», г. Дзержинск с 2006–2010 гг. При приеме иматиниба в дозах 300–800 мг однократно в сутки из 42 пациентов с диагнозом ХМЛ-ХФ у 23 отмечена неудача терапии и у 6 пациентов — субоптимальный ответ, согласно критериям ELN-2009, у всех пациентов было подозрение на некомплаенс. Было проведено двукратное исследование остаточной концентрации иматиниба в плазме крови методом ВЭЖХ/МС/МС. Повторное определение концентрации иматиниба проводили после беседы с пациентом о необходимости соблюдения режима приема или эскалации дозы.

Результаты. По результатам определения концентрации все пациенты были разделены на квартили. Уровень концентрации иматиниба <647 нг/мл (Q1) при первом определении был отмечен в 1 группе у 56,52 % пациентов, а при повторном определении у

13,04 %; во 2 группе — у 33,33 % при первом, 0 % при повторном определении. Квартиль 2 (Q2) (647–1170 нг/мл) — в 1 группе 34,78 и 39,13 %; во 2 группе — 66,67 и 50 % при первом и повторном определении соответственно. Квартиль 3 (Q3) (1170–2000 нг/мл) — в 1 группе 8,7 и 34,78 %; во 2 группе — 0 и 33,33 % при первом и повторном определении соответственно. Квартиль 4 (Q4) (>2000 нг/мл) — в 1 группе 0 и 13,04 %; во 2 группе — 0 и 16,67 % при первом и повторном определении соответственно.

Выводы. После проведения беседы о необходимости соблюдения режима терапии или эскалации дозы отмечается улучшение показателей концентрации иматиниба в плазме крови в обеих группах. Таким образом, определение концентрации иматиниба является объективным критерием оценки комплаентности пациентов с неудачей терапии и субоптимальным ответом при лечении хронического миелолейкоза.

Синтез дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2

Н. М. Сазонова, Д. В. Курилов

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В НИИ фармакологии РАМН сконструирована и синтезирована группа димерных миметиков фактора роста нервов (NGF), для которых *in vitro* на клеточных моделях была показана нейротропная активность [Гудашева Т. А., Антимова Т. А., Середенко С. Б. // Докл. акад. наук. 2010. Т. 434. № 4. С. 549–552]. Из этой группы для развития в качестве лекарственного препарата был отобран дипептидный димерный миметик β-изгиба 4-й петли NGF, гексаметилендиамид бис-(моносукцинил-глутамил-лизина) [(HOOC-(CH₂)₂-CO-Glu-Lys-NH-(CH₂)₃)]₂, получивший шифр ГК-2. В связи с этим возникла необходимость разработать оптимальный синтетический подход к получению ГК-2, который должен лечь в основу лабораторного регламента.

Использовали методы классического пептидного синтеза в растворе.

Были реализованы две схемы синтеза. В обеих схемах использовали метод активированных оксисукцинимидных эфиров. В схеме I использовали стратегию Z(Bzl) защиты боковых радикалов и наращивание пептидной цепи проводили с N-конца. При этом сукцинилный остаток вводили на первой стадии с помощью оксисукцинимидного эфира монозащитенной янтарной кислоты, а гексаметиленовый спейсер присоединяли на последних стадиях синтеза. В схеме II использовали стратегию Z/Woc-защитных групп и наращивание пептидной цепи проводили с C-конца. В этом случае гексаметиленовый спейсер вводили на первой стадии, а сукцинилный остаток — на финальных стадиях синтеза, посредством ацилирования гексаметилендиамида бис-дипептида янтарным ангидридом. Удаление защитных групп осуществляли классическими способами. Для очистки целевого продукта использовали ВЭЖХ. В обеих схемах синтеза диастереомерная чистота ГК-2 была не менее 98 % (по данным ПМР-спектроскопии) и наблюдались совпадающие величины удельных углов оптического вращения.

На основании данных по выходам, временным затратам и стоимости реагентов для синтеза пептида ГК-2 в качестве оптимальной была выбрана схема II — наращивание пептидной цепи с C-конца с использованием Z/Woc-стратегии защитных групп.

Биофармацевтическая оценка систем доставки на основе природного полисахарида-альгината натрия

А. Р. Салахова, Р. И. Мустафин, И. И. Семина, А. В. Буховец, В. Р. Гарипова, А. Ю. Ситенков, Ш. Ф. Насибуллин, Е. С. Старцева

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Казань

Актуальным на сегодняшний день остается вопрос создания пролонгированных лекарственных форм на основе матричных систем доставки. Возможность применения любой системы доставки в фармацевтической отрасли может оцениваться только после проведения соответствующих фармакокинетических исследований. Целью нашей работы явилось проведение сравнитель-

ной оценки фармакокинетических параметров модельного лекарственного вещества (ЛВ) — диклофенака натрия (ДН) в составе изучаемых поликомплексных матричных систем (ПМС) для доставки в толстый отдел кишечника и оригинального препарата «Вольтарен® ретард» (ВР) с установлением корреляционных зависимостей между высвобождением *in vitro* и всасыванием *in vivo*.

Изучение кинетики высвобождения проводили в условиях, моделирующих продвижение по желудочно-кишечному тракту: первый час в 0,1 М растворе HCl (рН 1,2), соответствующей среде желудочного сока, а далее каждые последующие 2 ч в фосфатных буферах с постепенно повышающимися значениями рН (5,8, 6,8 и 7,4), имитирующих различные отделы кишечника. Оценку высвобождения проводили методом «вращающейся корзинки» при скорости вращения 100 об/мин в объеме 900 мл. Концентрацию ДН в отбираемых через каждые 30 мин пробах определяли УФ-спектрофотометрически при длине волны 276 нм. Для оценки фармакокинетических параметров использовалась методика, согласно которой кроликам-самцам после ночного 12-часового голодания натощак давали таблетку (ПМС или ВР), после чего осуществляли забор крови с интервалом 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч. При исследовании «острой» токсичности каждая доза вещества вводилась 6 белым беспородным мышам-самцам в пересчете на 20 г массы животного. Для сравнительной оценки токсичности были использованы индивидуальные сополомеры, контрольной группе животных вводили соответствующие объемы физиологического раствора.

Сравнительная оценка между «Вольтарен® ретард» и ПМС показала, что исследуемые образцы отличаются от эталонной системы, фармакокинетические параметры препаратов близки. Результаты и «острой токсичности» показали, что при введении всех исследуемых доз (1000, 2000 и 3000 мг/кг) комплексов животные оставались живы и их поведение не отличалось от такового у контрольной группы.

Все исследуемые комплексы имеют очень низкую пероральную токсичность, составляющую более 3000 мг/кг, по показателям относительной биодоступности не уступают оригинальному препарату, что свидетельствует о перспективности их разработки в качестве систем доставки ЛВ в толстый отдел кишечника.

Оптимизация терапии пациентов с подозрением на некомплаентность при лечении хронического миелолейкоза в рамках Школы ХМЛ

И. Н. Самарина¹, О. С. Самойлова², Н. В. Кащеева², Н. Н. Еременко³, М. И. Савельева³

¹ГБУЗ НО «Больница скорой медицинской помощи», Дзержинск Нижегородской области;

²Нижегородская областная клиническая больница им. Семашко, Нижний Новгород;³

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва

Цель. Оценить связь динамики уровня концентрации иматиниба в плазме крови после проведения беседы с пациентом (в рамках «Школы ХМЛ») о необходимости соблюдения комплайенса с эффектом терапии.

Методы. Исследование проведено на базе НОКБ им. Семашко, г. Нижний Новгород, и на базе ГБУЗ НО «БСМП», г. Дзержинск с 2006 – 2010 гг. При приеме иматиниба в дозах 300 – 800 мг однократно в сутки из 42 пациентов с диагнозом ХМЛ-ХФ у 23 отмечена неудача терапии и у 6 пациентов — субоптимальный ответ, согласно критериям ELN-2009, у всех пациентов было подозрение на некомплаентность. Было проведено исследование остаточной концентрации иматиниба в плазме крови методом ВЭЖХ/МС/МС до проведения занятий в рамках «Школы ХМЛ» и после. По результатам первого определения концентрации иматиниба 6 пациентам (14,29 %) эскалировали дозу с 300 до 400 мг/сут ($n = 1$), с 400 до 600 мг/сут ($n = 5$), а с 35 пациентами (83,33 %) было проведено только занятие в рамках «Школы ХМЛ» о необходимости соблюдения режима терапии. По результатам определения концентрации все пациенты были разделены на 4 квартиля: Q1 (<647 нг/мл), Q2 (647 – 1170 нг/мл), Q3 (1170 – 2000 нг/мл) и Q4 (>2000 нг/мл). Динамику концентрации оценивали в каждом квартиле.

Результаты. При оценке результатов терапии в группе 1 (улучшение) получена следующая динамика концентрации: в Q1 у 9 (25,71 %) пациентов при первом определении и 0 (0 %) при повторном определении; в Q2 у 7 (20 %) и 5 (14,29 %) пациентов соответственно; в Q3 у 0 (0 %) и 8 (22,86 %) пациентов соответственно; в Q4 у 0 % и 3 (8,57 %) пациентов соответственно. В группе 2 (ухудшение) наблюдалась обратная динамика: в Q1 у 0 (0 %) пациентов при первом определении и 3 (8,57 %) при повторном определении; в Q2 у 3 (8,57 %) и 4 (11,43 %) пациентов соответственно; в Q3 у 1 (2,86 %) и 0 (0 %) пациентов соответственно; в Q4 у 2 (5,71 %) и 1 (2,86 %) пациентов соответственно. В группе 3 (без динамики) колебаний концентрации не отмечено: в Q1 у 2 (5,71 %) пациентов при первом определении и 1 (2,86 %) при повторном определении; в Q2 у 4 (11,43 %) и 5 (14,29 %) пациентов соответственно; в Q3 у 4 (11,43 %) и 4 (11,43 %) пациентов соответственно; в Q4 у 1 (2,86 %) и 1 (2,86 %) пациентов соответственно.

Выводы. Проведение образовательных бесед в рамках «Школы ХМЛ» способствует оптимизации терапии пациентов с ХМЛ по результатам определения концентрации иматиниба в плазме крови.

Региональные школы больных хроническим миелолейкозом, проживающих в Нижегородской области

И. Н. Самарина¹, О. С. Самойлова², Н. В. Кащеева², М. И. Савельева³, Н. Н. Еременко³

¹ГБУЗ НО «Больница скорой медицинской помощи», Дзержинск Нижегородской области;

²Нижегородская областная клиническая больница им. Семашко, Нижний Новгород;

³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва

Цель. Проведение региональной школы больных ХМЛ, проживающих в Нижегородской области.

Методы. Исследование проведено на базе НОКБ им. Семашко, г. Нижний Новгород и на базе ГБУЗ НО «БСМП», г. Дзержинск с 2006 – 2011 гг. В регистре ХМЛ в Нижегородской области зарегистрировано 276 чел., в живых на декабрь 2011 г. — 176 чел. (женщины — 91 чел., 54,5 % и мужчины — 76 чел., 45,5 %). Диагноз подтвержден цитогенетическим исследованием костного мозга (Ph — 100 %) у 166 чел. — 99,4 %. Заболеваемость в 2011 г. составила 0,84 на 100 тыс. населения. Школы для пациентов с ХМЛ в Нижегородской области проводятся с сентября 2008 г. 1 раз в 3 мес (март, июнь, сентябрь, декабрь).

Результаты. Основными целями и задачами школ является: 1) ознакомление пациентов с понятием «ХМЛ»; 2) создание правильной мотивации на длительную непрерывную терапию; 3) заборы крови и костно-мозговые пункции (для унифицирования сроков цитогенетических и молекулярных исследований, что в свою очередь приводит к своевременности мониторинга и коррекции дозы); 4) интерактивное общение пациентов между собой, с лечащими докторами, главным гематологом области. Все пациенты, принимающие участие в школе ХМЛ разделяются на «потoki»: а) пациенты, которым диагноз был установлен в ближайшие 3 мес.; б) пациенты, принимающие иматиниб до 18 мес.; в) пациенты, получающие иматиниб более 18 мес. и имеющие оптимальный ответ на лечение; г) пациенты, получающие иматиниб более 18 мес. и не имеющие оптимального ответа на лечение. Были созданы и внедрены в практическое применение индивидуальные «Дневники для пациентов с ХМЛ», где подробно описан объем и время проведения лабораторных анализов, а также тактика пациентов при различных ситуациях. Широко применяется анкетирование пациентов с целью оценки качества жизни, коморбидности (опросник CIRS), приверженности терапии.

Выводы. Регулярное проведение школы больных ХМЛ позволяет своевременно управлять качеством лечения и создать персонализированный подход к ведению каждого пациента с ХМЛ.

Влияние никотиноилтритерпеноидов на функциональную активность печени на модели гепатита, вызванного CCl_4 у крыс

Т. А. Сапожникова, С. Ф. Габдрахманова,
Н. Ж. Басченко, М. С. Юнусов

ФГБУН «Институт органической химии» УНЦ РАН, Уфа

Целью нашей работы было сравнение влияния никотиноатов глицирретовой, олеаноловой и бетулоновой кислот на функциональную активность печени с исходными веществами на модели острого гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом (CCl_4) у крыс.

Эксперимент проводили на 96 крысах с острым токсическим гепатитом, вызванным CCl_4 . Изучаемые соединения: тритерпеноиды, синтезированные в лаборатории биоорганической химии УНЦ РАН (Уфа): олеаноловая кислота (1), никотиноат олеаноловой кислоты (2), глицирретовая кислота (3), никотиноат глицирретовой кислоты (4), бетулоновая кислота (5), диникотиноат 20-кетобетулина (8), диникотиноат бетулина (6) и его водорастворимые формы: дигидрохлорид (7) и дигидробромид (9) и препарат сравнения Карсил (Carsil, Софарма АО, Болгария) вводили *per os* в дозе 12 мг/кг в течение 10 дней. Влияние соединений на антиоксидантную функцию печени изучали по продолжительности гексеналового сна (70 мг/кг внутривенно). Желчеобразовательную функцию печени оценивали по скорости секреции (мг/мин на 100 г массы) и общему количеству желчи, выделившейся за 3 ч (мг на 100 г массы).

В результате скрининга было показано, что изучаемые тритерпеноиды, имеющие в своем составе один или два остатка никотиновой кислоты, проявляли выраженную желчегонную активность по сравнению с исходными веществами, контролем и были на уровне карсила. Так, никотиноат олеаноловой кислоты (2) в 1,6 раза увеличивал скорость секреции и в 2 раза общий объем желчи ($p < 0,05$) по сравнению с 1. Производные бетулина — диникотиноаты 6–9 проявили значительную желчегонную активность по сравнению с 5: общее количество желчи в этих группах было, в среднем, в 2 раза больше, а скорость секреции в 1,8 раза выше, чем в указанной группе ($p < 0,05$). Присоединение остатка никотиновой кислоты к 3 не привело к усилению желчегонных и антиоксидантных свойств соединения 4. Продолжительность гексеналового сна в группах 2, 6, и 9 сократилась по сравнению с группами 1 и 5. Соединения 2 и 6 сокращали продолжительность сна в 1,4 раза ($p < 0,05$) и достигали уровня интактного контроля, а 3 и 9 сокращали в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

На модели острого гепатита, вызванного CCl_4 у крыс, никотиноат олеаноловой кислоты, диникотиноат 20-кетобетулина, диникотиноат бетулина и его две водорастворимые формы более эффективно улучшали функциональную активность печени по сравнению с исходными тритерпеноидами (олеаноловая, глицирретовая и бетулоновая кислоты) и карсилом.

Лекарственная профилактика старения организма человека: от таргетных мультиомных исследований к разработке инновационных лекарственных средств

И. В. Сарвелина

Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону

Цель. Разработка направлений лекарственной профилактики старения организма человека на основе мета-анализа результатов научных исследований по теме «Поиск паттернов межмолекулярных взаимодействий в организме пациентов с мультифакториальными заболеваниями, ассоциированными со старением».

Методы. Мета-анализ включал данные биомедицинской литературы, данные о паттернах межмолекулярных взаимодействий в организме пациентов с мультифакториальными заболеваниями (сахарный диабет 1 и 2 типов, гипотиреоз, нарушения мозгового кровообращения, болезнь Альцгеймера, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит, эндометриоз, аутоиммунный гепатит, бесплодие, рак предстательной железы) в 11 рандомизированных и контролируемых исследо-

ваниях. Мультиомные технологии анализа молекулярного механизма развития заболеваний, связанных со старением, и механизма действия лекарств в системе геном-протеом-транскриптом выполнялись на основе ГЖХ/МС (Shimadzu, Япония), ВЭЖХ/МС (Thermo Finnigan, США), MALDI-TOF-TOF-МС (Ultraflex II, Bruker, США), лаборатории-на-чипе (Bioanalyzer 2100, Agilent Technologies, США). Биоинформационный анализ межмолекулярных взаимодействий до и на фоне применения стандартных режимов терапии выполнен с помощью базы данных Bioinformatic Harvester (Германия). Статистическую обработку проводили на основе Statistica 7.0.

Результаты. Биоинформационный анализ межмолекулярных взаимодействий показал наличие одинаковых групп молекул-мишеней для разработки средств лекарственной профилактики единичного континуума старения: гормональные сигнальные пути — путь инсулиновой сигнализации, сигнальные пути гормона роста, поверхностного белка Klotho, аденилатциклазы 5, TGF β , стероидная сигнализация; сигнальные пути, активирующиеся при ограничении питания — путь AMP-активированной протеин-киназы; TOR-трансляционный путь; путь транскрипционных факторов NRF1/SKN-1 и FOXA/PNA-4; митохондриальные и СРО — сигнальные пути — компоненты цепи переноса электронов, факторы Clk-1 и p66shc, стресс-индуцируемые JNK, MST-1, FOXO-зависимые протеинкиназы; генетические сигнальные пути — мутации генов XPD, ATM, WRN, BLM, TOP3B, POLG, синтез теломеразы, реверсивная транскриптаза теломеразы, РНК-компоненты теломеразной реакции, гены, кодирующие синтез опухолевых супрессоров.

Выводы. Определены группы молекул, обладающих потенциалом, направленным на увеличение продолжительности жизни человека, и являющихся основой для создания перспективных направлений лекарственной профилактики старения человека.

Антигипоксические эффекты производных фенотиазина

К. Х. Саркисян, М. Н. Ивашев, А. В. Сергиенко,
А. М. Куянцева, Т. А. Лысенко, А. В. Арлыт,
Е. Е. Зацепина, И. А. Савенко, Г. В. Масликова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия,
Пятигорск

Цель. Изучение антигипоксического действия производных фенотиазина на моделях циркуляторной и нормобарической гипоксии.

Методы. Модели гипоксий вызывали по стандартным методикам согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (под редакцией Р. У. Хабриева, 2005 г.). Соединения серии МИКС (лабораторный шифр, всего 26 веществ) вводили внутривенно в дозах от 1 до 10 мг/кг (крысы, мыши, всего 104 серии по 6 животных в каждой). Статистическую обработку полученных результатов производили по *t*-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ для парных и непарных выборок по критерию Стьюдент.

Результаты. При изучении антигипоксического действия соединений серии МИКС на моделях циркуляторной и нормобарической гипоксии мозга было установлено соединение лидер МИКС-8. В результате перевязки общих сонных артерий в контрольной группе большинство животных погибло в течение первых суток. Через 72 ч после операции в контрольной группе выживаемость животных составила 17 %. При профилактическом введении МИКС-8 в дозе 1 мг/кг через 24 ч после перевязки общих сонных артерий выжило 83 % животных, через 48–72 ч — 67 %. Время продолжительности жизни в условиях нормобарической гипоксии или гипоксии с гиперкапнией у животных под влиянием физиологического раствора (контроль) составило $57,0 \pm 9,0$ мин. При профилактическом введении МИКС-8 в дозе 1 мг/кг в условиях нормобарической гипоксии продолжительность жизни животных составила $90,5 \pm 5,4$ мин. Предварительные экспериментальные исследования производных фенотиазина выявили кардиопротективное действие МИКС-8.

Выводы. Производное фенотиазина МИКС-8 обладает антигипоксическим действием, что, скорее всего, связано с нормализацией сердечной деятельности.

Дозозависимые эндотелио- и кардиопротективные эффекты розувастатина в эксперименте

К. В. Сароян¹, М. В. Покровский², М. В. Сытник¹, Т. Г. Покровская², В. И. Кочаров², М. В. Корокин², О. С. Гудырев², Т. А. Денисюк¹, П. И. Лосенок¹, С. А. Лосенок¹, А. А. Арустамова²

¹ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск;
²ФГАУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

Цель. Исследовать эндотелио- и кардиопротективные эффекты розувастатина при моделировании эндотелиальной дисфункции (ЭД) в эксперименте.

Методы. Опыты проводились на белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился ежедневно один раз в сутки, внутривенно, в дозе 25 мг/кг/сут. На 8 день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) регистрировали показатели артериального давления (АД), проводили введение фармакологических агентов (ацетилхолин (АХ) в дозе 40 мкг/кг, нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг) в правую бедренную вену. Степень ЭД у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту ЭД (КЭД). КЭД является отношением площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ. Показатели гемодинамики измеряли непрерывно посредством датчика TSD104A и комплекса MP100, производства Biopac System, Inc., США. Проводили миокардиальные нагрузочные пробы на адrenomоактивность и нагрузку сопротивлением. Биохимическими маркерами развития ЭД служили количество СРБ и уровень Total NO. Розувастатин вводили внутривенно на фоне введения L-NAME в дозах 0,86 и 1,7 мг/кг.

Результаты. Значения КЭД составили $1,2 \pm 0,1$ в группе интактных животных и $5,3 \pm 0,5$ усл.ед. в группе с ЭД. Розувастатин дозозависимо предотвращал увеличение КЭД, значения которого составили соответственно $2,8 \pm 0,2$ и $1,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). Параллельно дозозависимо предотвращалось снижение концентрации нитрит ионов. Наиболее показательной оказалась динамика СРБ. Так, в группе с ЭД происходит его достоверное повышение ($0,38 \pm 0,1$ мг/л) в сравнении с интактными животными. Розувастатин в обеих дозах уменьшал его значение ниже контрольной группы до $0,14 \pm 0,02$ и $0,13 \pm 0,02$ мг/л, ($p < 0,05$). Результаты нагрузочных проб также показали дозозависимое протективное действие розувастатина, выражающееся в предотвращении повышения адrenomоактивности, улучшения показателей сократимости при проведении пробы на нагрузку сопротивлением.

Выводы. Розувастатин оказывает выраженное дозозависимое эндотелио- и кардиопротективное действие при моделировании ЭД, одним из вероятных механизмов которого является противовоспалительное действие, сопровождающееся уменьшением содержания СРБ. Исследование выполнено в рамках государственного задания на НИОКР (госконтракт № 4.913.2011) и при поддержке гранта Президента РФ № МК-905.2012.4.

Водорастворимые полисахариды мать-и-мачехи в комплексной терапии экспериментальных опухолей

Е. А. Сафонова¹, Т. Г. Разина¹, К. А. Лопатина¹, Е. П. Федорова¹, А. М. Гурьев²

¹ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск;
²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

Цель. Изучить возможность повышения эффективности специфического лечения и снижения гематотоксичности паклитак-

села с помощью водорастворимых полисахаридов мать-и-мачехи обыкновенной.

Методы. Эксперимент проведен на мышках-самках линии C57BL/6. Карциному легких Льюис (LLC) перевивали внутримышечно по 5–6 млн клеток в 0,1 мл физ. раствора. Паклитаксел (ПЛ) вводили мышам внутривенно однократно в дозе 20 мг/кг на 10 сут развития LLC. Препарат сравнения — нейпоген вводили мышам подкожно в дозе 30 мг/кг на следующий день после введения ПЛ в течение 5 сут. Водорастворимые полисахариды (ВРПС) мать-и-мачехи вводили внутривенно в течение 12 сут в дозе 20 мг/кг с 7 сут после перевивки LLC. На 4 и 7 сут после введения ПЛ определяли показатели периферической крови на гематологическом анализаторе. На 21 сут эксперимента оценивали показатели опухолевого роста и процесса метастазирования. Статистическую обработку результатов проводили с помощью критериев Вилкоксона – Манна – Уитни и углового преобразования Фишера.

Результаты. Совместное применение ПЛ и ВРПС мать-и-мачехи не влияло на развитие первичной опухоли, однако приводило к уменьшению количества метастазов в легких (в 3,2 раза, $P < 0,05$) по сравнению с таковым у леченных только ПЛ мышей. При оценке коррекционных свойств ВРПС на систему крови установлено, что после введения мышам ПЛ на 4 и на 7 сут количество нейтрофилов по сравнению с контролем было в 5,3 ($P < 0,01$) и 1,3 ($P < 0,05$) раза меньше соответственно. Со стороны красной крови на 4 сут количество эритроцитов и концентрация гемоглобина уменьшались в 1,3 раза ($P < 0,01$) относительно контроля. При добавлении в схему лечения ПЛ ВРПС на 4 сут после введения цитостатика число лимфоцитов было выше в 1,3 раза ($P < 0,05$) по сравнению с таковым у получавших только ПЛ мышей. Количество нейтрофилов на 7 сут под действием ВРПС мать-и-мачехи увеличилось в 2,7 раза ($P < 0,01$) по сравнению с этими данными у леченных ПЛ мышей. На 4 сут зафиксированы достоверные изменения показателей красной крови у животных комбинационной группы: концентрация гемоглобина была выше в 1,3 раза, количество эритроцитов — в 1,4 раза, показатель гематокрита — в 1,3 раза по сравнению с таковыми у получавших ПЛ животных; на 7 сут увеличение этих показателей оставалось на уровне тенденции. Гемостимулирующий эффект ВРПС на гранулоциты оказался сравним с таковым у препарата сравнения — нейпогена.

Выводы. Применение ВРПС мать-и-мачехи у мышей с LLC повышает антиметастатическое действие ПЛ и снижает его токсический эффект на систему крови.

Причины фармакорезистентности у больных артериальной гипертензией и пути ее устранения

А. В. Сафроненко, Ю. С. Макляков

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель. Изучить причины фармакорезистентности у больных артериальной гипертензией (АГ) и разработать пути оптимизации антигипертензивной терапии.

Методы. Анализировали 300 историй болезни пациентов терапевтических, неврологических и кардиологических стационаров Ростовской области для выявления больных с фармакорезистентной АГ. В результате количество больных с рефрактерной АГ составило 82 (51 мужчина и 31 женщина). Возраст пациентов с резистентной АГ варьировал от 56 до 72 лет, в среднем составил $62,3 \pm 2,2$ года. В стационаре больным была назначена оптимальная антигипертензивная терапия фиксированными комбинированными препаратами.

Результаты. Установлено, что распространенность фармакорезистентной АГ среди стационарных профильных больных составила 27,3 %. Больные относились ко 2, 3 и 4 группам стратификационного риска. Среди 16 пациентов с низким риском только 12 (75 %) больных понимали необходимость постоянного лечения, а 10 (62,5 %) больных соблюдали все рекомендации, установленные в стационаре. Среди 53 больных с высоким риском 47 (88,7 %) понимали важность антигипертензивной терапии, а 44 (83 %) больных следовали установленным принципам лечения. Среди 13 пациентов очень высокого риска 12 (92,3 %) осознавали важность лечения, а 11 (84,6 %) больных строго следовали врачеб-

ным манипуляциям. Приверженность к лечению была выше у женщин и увеличивалась с возрастом. Таким образом, по всей группе у 17 (20,7 %) больных причиной рефрактерности к лечению явилось несоблюдение врачебных рекомендаций. Анализ историй болезни показал, что у 47 (57,3 %) больных врачами была назначена неадекватная антигипертензивная терапия (2 препарата вместо трех и более для достижения целевого АД). Другими причинами фармакорезистентной АГ явились хронические чрезмерные психологические перегрузки [7 (8,5 %) пациентов], вторичная АГ [6 (7,3 %) пациентов], офисная гипертензия, не подтвердившаяся при суточном мониторинге АД [5 (6,1 %) пациентов]. Оптимизация ведения больных с рефрактерной АГ была связана с повышением дозы диуретика и количества антигипертензивных препаратов с $2,1 \pm 0,6$ до $4,2 \pm 0,3$. Через 6 мес лечения у 41 (50 %) больного АД достигло уровня 140/90 мм рт.ст. и ниже.

Выводы. Наиболее распространенной причиной рефрактерной АГ является неадекватно назначенное антигипертензивное лечение. Оптимизация ведения больных с рефрактерной АГ связана с повышением дозы диуретика и количества антигипертензивных препаратов.

Прогнозирование биологической активности 2-хинолин-2-ил-замещенных 1,3-трополона

Ю. А. Саяпин¹, Я. А. Иваненков², И. О. Тупаева³,
Е. А. Гусаков³, В. Н. Комиссаров³, В. И. Минкин³

¹Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону;

²Институт физиологически активных веществ РАН,
Черноголовка Московской области;

³НИИ физической и органической химии ЮФУ, Ростов-на-Дону

Цель. В настоящей работе мы описываем результаты прогнозирования мишень-специфичной активности 2-хинолин-2-ил-замещенных производных 1,3-трополона с применением алгоритма самоорганизующихся карт Кохонена и метода Сэммона, которые позволяют редуцировать размерность многопараметрических пространств признаков.

Методы. Была построена компьютерная модель, способная классифицировать органические соединения по профилю мишень-специфичной активности. В качестве основного средства построения компьютерной модели использовалась программа ИПК-1 (SmartMining), обеспечивающая достаточные условия для осуществления необходимых процедур типового виртуального скрининга. В качестве обучающей выборки использовались лекарственные соединения из базы данных Prous Integrity Database (<http://integrity.prous.com>). Обучающая выборка состояла из 17 тыс. веществ с экспериментально определенной и подтвержденной мишень-специфичной активностью. Компьютерная модель была построена с использованием 7 расчетных молекулярных дескрипторов (logP, HBD, HBA, HB2, Zagreb, SS, VDWvol). В результате моделирования было получено двумерное отображение 7-мерного пространства признаков (дескрипторов). В результате проведенной процедуры обучения и построения карты Кохонена, мы получили общую картину распределения свойств соединений из обучающей выборки. Было установлено, что соединения, принадлежащие различным группам мишень-специфичной активности, занимают отдельные местоположения на карте. Усредненная по классам классифицирующая способность карты составила 82 %. В тестируемую выборку вошли уже синтезированные структуры ряда 1,3-трополона и структуры из виртуальной библиотеки (1000 структур). Каждое исследуемое соединение классифицировалось как принадлежащее к уникальному классу физиологически активных лекарственных субстанций, если оно попадало в узел (нейрон) на карте, в котором преобладают агенты с определенной мишень-специфичной активностью.

Результаты. В результате прогнозирования (классификации) было установлено, что структуры из тестируемой выборки попали в ячейки на карте, соответствующие блокаторам кальциевых каналов, ингибиторам липоксигеназы, лигандам дофаминовых (D₁–D₄) и серотониновых рецепторов, а также ингибиторам тирозиновых киназ.

Выводы. Спрогнозированные мишень-специфичные активности в ряду 1,3-трополона следует рассматривать в числе наиболее приоритетных при планировании этапа биологического

тестирования. Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН, гранта Президента РФ № МК-4215.2012.3.

Фармакоэкономический анализ затрат на медикаментозное восстановление синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий

А. В. Свириденко, И. Н. Челенкова, М. В. Воронкина,
Л. В. Корсун, Д. Б. Утешев, Н. Д. Бунятян

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

Цель. Провести фармакоэкономический анализ затрат на восстановление синусового ритма различными антиаритмическими препаратами.

Методы. Проведено клинико-экономическое исследование историй болезни пациентов с ФП. Больные разделены на группы по схеме медикаментозной терапии, назначенной для восстановления синусового ритма: Группа 1 (30 человек) — назначен внутривенно амиодарон (Кордарон). 24 пациента получали 1200 мг препарата, 6 пациентов получали 800 мг. Группа 2 (30 человек) — назначен перорально пропafenон (Ритмонорм): 19 пациентам — в дозе 600 мг, 11 пациентам — в дозе 450 мг. В исследуемых группах проведена оценка эффективности фармакотерапии ФП, а также анализ затрат на проведенное лечение. Критерием эффективности было восстановление синусового ритма, зарегистрированное с помощью ЭКГ в течение 24 ч после начала лечения. В качестве метода клинико-экономического анализа выбран метод «затраты — эффективность». Коэффициент «затраты-эффективность» рассчитывался по формуле: $CER = C/Ef$, где C — затраты на лечение; Ef — эффективность лечения (в данном исследовании — количество пациентов с восстановленным синусовым ритмом); CER — коэффициент «затраты — эффективность». Экономически более эффективным считался вариант фармакотерапии с наименьшим коэффициентом «затраты — эффективность».

Результаты. Через 24 ч после начала лечения препарат Кордарон оказался эффективным у 26 больных (86,67 %) из группы 1. В группе 2 синусовый ритм восстановился у 21 пациента (70 %). Суммарная стоимость лечения пациентов группы 1 составила 18132 рубля. Суммарная стоимость лечения пациентов группы 2 составила 1932 рубля. Произведен расчет коэффициента «затраты — эффективность» для фармакотерапии в обеих группах: $CER_1 = 18132/26 = 697,38$, $CER_2 = 1942/19 = 102,21$. Таким образом, коэффициент «затраты — эффективность» оказался наименьшим для схемы лечения препаратом Ритмонорм.

Выводы. Медикаментозное восстановление ритма Ритмонормом является более экономически выгодным, чем восстановление ритма Кордароном. К сожалению, препарат имеет ряд серьезных противопоказаний к применению и не может быть назначен пациентам с ИБС, АГ со структурными изменениями миокарда, сердечной недостаточностью, патологиями клапанного аппарата. При отсутствии противопоказаний оправдано применение пропafenона в качестве препарата первой линии, при неэффективности лечения в течение первых 24 ч необходимо предпринять попытку восстановления синусового ритма амиодароном, либо с помощью электроимпульсной терапии.

Изучение антигипоксической активности ферразола при острой гипобарической гипоксии

С. В. Свиридонова, Ф. Н. Цеева, Н. Ф. Петухова,
О. И. Сеницына

Брянский государственный университет
им. акад. И. Г. Петровского, Брянск

Цель. Изучить антигипоксическую активность нового металлокомплексного соединения винилимидазола под шифром ферразол в условиях острой гипобарической гипоксии (ОГБГ).

Методы. Опыты проведены на белых беспородных мышам-самцах массой 20–22 г. Условия ОГБГ создавали в барокамере, животных поднимали на высоту 11000 м, через 1 ч после внутрибрюшинного введения водного 1 % раствора ферразола в дозах 25, 50, 100 и 150 мг/кг. Контрольным мышам тем же путем и в тот же

срок вводили равный объём дистиллированной воды. Антигипоксическую активность ферразола оценивали по продолжительности жизни мышей на «смертельной площадке» в минутах и сравнивали с действием известного антигипоксанта гипоксена. Цифровые данные опытов обрабатывали статистически.

Результаты. Установлено, что ферразол оказывает выраженное антигипоксическое действие в условиях ОГБГ в двух дозах, равных 50 и 100 мг/кг. При введении этих доз время жизни подопытных мышей при сравнении с контрольными животными было больше на 177 и 164 %. Дозы ферразола, равные 25 и 150 мг/кг, какого-либо влияния на продолжительность жизни мышей не оказывали. В тех же условиях опыта известный антигипоксиксент гипоксен, проявляя положительное действие в дозах 50, 100 и 150 мг/кг, которое превышало контроль на 60, 90 и 87 % соответственно.

Выводы. Таким образом, результаты проведенных нами опытов, позволяют сделать выводы, что новое химическое соединение производное винилимидазола под шифром ферразол, значительно увеличивает продолжительность жизни подопытных животных в условиях острой гипобарической гипоксии. Это соединение представляет интерес в качестве потенциального антигипоксанта для коррекции гипобарической гипоксии и рекомендуется для дальнейшего более глубокого и всестороннего исследования.

Влияние семакса на отставленные эффекты неонатального стресса, вызванного неонатальной изоляцией белых крыс

Е. А. Себенцова¹, М. А. Володина², Д. М. Манченко², Н. Г. Левицкая¹, А. А. Каменский², Н. Ф. Мясоедов¹

¹ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва;

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

Цель. Неблагоприятные воздействия в период раннего постнатального развития приводят к долговременным нарушениям поведения животных. Целью представленной работы явилось изучение влияния неонатального стресса, вызванного неонатальной изоляцией (НИ), на показатели физического развития и гормональную реакцию крыс на острое стрессогенное воздействие, а также оценка возможности коррекции эффектов НИ последующим введением семакса.

Методы. Работа выполнена на детенышах нелинейных белых крыс. Каждый выводок делили на 3 группы: контроль, НИ и НИ-семакс. Контрольные животные в первые две недели жизни не извлекались из гнезда. Остальных крысят (группы НИ и НИ-семакс) с 1-го по 14-й дни жизни ежедневно отлучали от матери и остального выводка на 5 ч в день. С 15-го по 28-й дни жизни половине крыс, перенесших НИ, ежедневно интраназально вводили семакс в дозе 50 мкг/кг (группа НИ-семакс). Животные групп контроль и НИ получали инъекции дистиллированной воды в те же сроки. В течение 2 мес жизни регистрировали изменения массы тела крысят. В возрасте 15 дней у животных измеряли уровень глюкозы в крови. На 65-й день жизни оценивали изменение уровня кортикостерона в крови крысы в ответ на стрессогенное воздействие.

Результаты. Оценка параметров физического развития животных, подвергавшихся ежедневной изоляции, показала, что НИ приводит к снижению массы тела крысят и более позднему открытию глаз. У животных группы НИ отставание массы тела от контроля сохранялось до 65-го дня жизни. Масса тела крыс группы НИ-семакс до 48-го дня была достоверно ниже контроля, в дальнейшем значимых отличий зарегистрировано не было. Кроме того, через сутки после последней НИ у крыс, перенесших неонатальный стресс, зарегистрировано значимое снижение уровня глюкозы в крови по сравнению с контролем. Исследование изменения уровня кортикостерона в крови в ответ на стрессогенное воздействие показало, что через 10 мин после воздействия уровень кортикостерона в крови крыс группы НИ был достоверно ниже, чем в контрольной группе и группе НИ-семакс.

Выводы. Неонатальная изоляция приводит к замедлению физического развития животных, нарушению метаболических процессов и ослаблению гормонального ответа на острый стресс. Хроническое интраназальное введение семакса после завершения процедуры неонатальной изоляции ослабляет негативные эф-

фекты неонатального стресса. Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг. (ГК № П1057) и РФФИ (грант № 11-04-01329).

Коррекция семаксом негативных эффектов неонатального стресса и неонатального введения флувоксамина

Е. А. Себенцова¹, М. А. Володина², Д. М. Манченко², С. А. Мерчиева², Н. Ю. Глазова¹, Л. А. Андреева¹, Н. Г. Левицкая¹, А. А. Каменский², Н. Ф. Мясоедов¹

¹ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва;

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

Ранний неонатальный период жизни играет важную роль в развитии и становлении нервной системы, а также физиологических функций организма. Причем как положительное, так и отрицательное воздействие на данном этапе развития организма может привести в дальнейшем к значимым структурным и функциональным изменениям индивидуума. Изучение последствий неонатальных воздействий различной природы и поиск путей их коррекции является актуальной задачей физиологии и медицины.

Целью представленной работы явилось изучение влияния неонатального стресса, вызванного неонатальной изоляцией (НИ), на показатели физического развития и гормональную реакцию крыс на острое стрессогенное воздействие, и оценка возможности коррекции эффектов НИ последующим введением семакса. А также исследование отставленных эффектов хронического неонатального введения селективного ингибитора обратного захвата серотонина (флувоксамина, ФА) и возможной их коррекции путем введения семакса.

Работа выполнена на детенышах нелинейных белых крыс. При изучении последствий неонатального стресса каждый выводок делили на 3 группы: контроль, НИ и НИ-семакс. Контрольные животные в первые две недели жизни не извлекались из гнезда. Остальных крысят с 1-го по 14-й дни жизни ежедневно отлучали от матери и остального выводка на 5 ч в день. С 15-го по 28-й дни жизни половине крыс, перенесших НИ, ежедневно интраназально вводили семакс в дозе 50 мкг/кг (группа НИ-семакс).

Эксперименты показали, что неонатальная изоляция приводит к замедлению физического развития животных, повышению уровня тревожности, нарушению метаболических процессов и ослаблению гормонального ответа на острый стресс. Хроническое интраназальное введение семакса после завершения процедуры неонатальной изоляции ослабляет негативные эффекты неонатального стресса.

Для оценки последствий неонатального введения ФА крысят каждого выводка делили на 3 группы — контроль, ФА, ФА-сем. Было показано, что введение ФА приводит к достоверному снижению возраста открытия глаз у крысят. Кроме того, у самцов крыс, получавших ФА, отмечалось замедление соматического роста. Значимое снижение массы тела крыс относительно контрольных значений наблюдалось с 6-го по 19-й день жизни крыс. При этом масса тела самок, получавших инъекции ФА, значимо от контроля не отличалась. Оценка параметров поведения крыс в тесте открытое поле показала, что введение ФА приводит в дальнейшем к увеличению уровня тревожности и снижению исследовательской активности у самок крыс, но не влияет на поведение самцов в данном тесте. При обучении в сложном лабиринте у крысят группы ФА было зарегистрировано ухудшение обучения на 1 – 2-й дни тестирования по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, неонатальное введение ФА приводит к замедлению соматического роста крысят, повышению уровня тревожности, а также ухудшению способности к обучению с положительным подкреплением. Эффекты препарата зависят от пола животных. Последующее введение семакса снимает либо ослабляет негативные эффекты флувоксамина.

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг. (ГК № П1057), гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ (НШ-2628.2012.4) и РФФИ (грант № 11-04-01329).

Оценка влияния вспомогательных веществ на распадаемость таблеток левофлоксацина с ускоренным высвобождением

М. К. Седова, Е. В. Блынская

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить влияние вспомогательных веществ на распадаемость таблеток левофлоксацина с ускоренным высвобождением.

Методы. С целью улучшения распадаемости таблеток нами изучены возможности введения в состав модельных таблеток вспомогательных веществ, применяемых на современном фармацевтическом рынке в качестве супердизинтегрантов: натрия гликолят крахмал (Solutab — Blanver Farmoquimica Ltda), кроскармеллоза натрия (Explosol — Blanver Farmoquimica Ltda), частично модифицированный кукурузный крахмал (Starch 1500 — Collorcon). Качество полученных таблеток определяли по показателю «Распадаемость».

Результаты. На основании проведенных исследований был получен следующий состав с удовлетворительным показателем распадаемости: левофлоксацин, микрокристаллическая целлюлоза, кальция карбонат, гидроксипропилцеллюлоза, крахмал натрия гликолят, кроскармеллоза натрия, магния стеарат. По показателю распадаемости разработанная лекарственная форма левофлоксацина с ускоренным высвобождением оказалась сопоставима с существующими на данный момент аналогами и полностью соответствовала требованиям ГФ XII.

Выводы. Изучено влияние вспомогательных веществ на распадаемость таблеток левофлоксацина с ускоренным высвобождением, осуществлен выбор состава лекарственной формы.

Противоишемические свойства нового антиоксидантного препарата Валеокор-Q10 (экспериментальное исследование)

А. И. Селезнева¹, В. Г. Макаров², Г. И. Дьячук¹,
А. А. Забозлаев³, М. Н. Макарова², С. В. Ходько²,
М. А. Ковалева²

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», Санкт-Петербург;

³ООО НПФ ФАРМАСОФТ, Москва

Целью работы явилось экспериментальное изучение противоишемического эффекта нового антиоксидантного препарата Валеокор-Q10 на модели острого инфаркта миокарда.

Острый экспериментальный инфаркт миокарда выполняли по методу Н. Selye (1960) — окклюзия нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка у крыс линии Wistar. Препарат Валеокор-Q10 вводили в двух лекарственных формах: раствор для инъекций в дозах 1,6, 2,5, 7,4, 22,2 мг/кг внутривенно и суспензию из таблеток в дозах 0,2, 1,6, 7,4 мг/кг внутрибрюшинно. Введение осуществляли по лечебной схеме в течение 7 и 14 дней. В качестве препарата сравнения применяли Милдронат (АО Гриндекс, Латвия) в лекарственных формах капсул и раствора для инъекций. Оценивали показатели: амплитуда комплекса ST на ЭКГ, активность в крови ферментов АСТ и КК, неоваскуляризация поврежденного миокарда.

При применении препарата Валеокор-Q10 в двух лекарственных формах наблюдалось положительное влияние на динамику амплитуды комплекса ST через 24 ч, 7 и 14 дней. Применение Валеокор-Q10 в дозе 1,6 мг/кг в лекарственной форме таблеток и в дозах 1,6, 2,5 мг/кг в инъекционной форме приводило к значимому снижению уровня креатинкиназы. При внутрибрюшинном введении Валеокор-Q10 в дозах 1,6 и 7,4 мг/кг и на фоне использования инъекционной формы Валеокор-Q10 в дозах 1,6 и 2,5 мг/кг в исследуемых группах был достигнут уровень АСТ интактных животных. Исследуемый препарат усиливал неоваскуляризацию ишемизированного участка миокарда и ускорял дифференцировку сосудов нерегулируемого типа в артериолы и вены. Максимальный эффект наблюдался при использовании Валеокор-Q10 в дозе 1,6 мг/кг. Количество артериол и венул возрастало

на 7 сутки на фоне применения Милдроната (в 3 раза) и исследуемого препарата Валеокор-Q10 в дозах 2,5 (в 2,8 раза) и 7,4 мг/кг (в 2,4 раза). На 14-е сутки эксперимента увеличение количества сосудов регулируемого типа по сравнению с контрольными животными наблюдалось при использовании Валеокор-Q10 в дозах 1,6, 2,5 и 7,4 мг/кг, в 2,7, 3,5 и 2,3 раза соответственно.

В результате проведенных исследований было установлено, что исследуемый препарат обладает противоишемическим эффектом, ускоряет процессы регенерации поврежденного миокарда и может с успехом применяться в терапии и профилактике ишемической болезни сердца.

Возможная роль метаболизма 17 α -ацетокси-3 β -бута-ноилокси- α -метил-прегна-4,6-диен-20-ОН в проявлении его фармакологической активности

А. В. Семейкин

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Цель. Изучить роль метаболизма 17 α -ацетокси-3 β -бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-ОН (бутерола) в его цитостатическом действии на клетки HeLa и специфической гестагенной активности.

Методы. Клетки рака шейки матки человека HeLa инкубировали с бутеролом (10^{-7} – 10^{-5} М) в течение 1–5 сут. Цитостатическую активность определяли при помощи МТТ-теста. Гомогенат печени инкубировали с исследуемым соединением в течение 2 ч при 37 °С. Определение содержания бутерола в среде инкубации проводили методом ВЭЖХ. Ошибка определения бутагеста при концентрации в образцах от 0,5 до 10 мкг/мл — 2 %, при концентрации в образцах от 0,05 до 0,5 мкг/мл — 10 %. Предел обнаружения бутагеста — 0,04 мкг/мл.

Результаты. Показано, что производное прогестерона Бутерол обладает цитостатической активностью в отношении клеток HeLa при длительной инкубации (вызывает снижение жизнеспособности культуры в МТТ-тесте на 30–50 % через 5 сут), а также высокой гестагенной активностью у животных. При инкубации бутерола в течение 5 сут с культурой клеток HeLa в среде инкубации определяется наличие ближайшего метаболита бутерола с гормональной активностью — 17 α -ацетокси-3 β -гидрокси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-ОН (АМОЛа) (15 %) и неидентифицированных соединений (85 %). Уже через 1 сут бутерол в среде не определяется, однако присутствуют те же метаболиты. Инкубация с гомогенатом печени в течение 2 ч приводит к метаболизму 50 % внесенного бутерола с образованием тех же соединений, что и в культуре HeLa — АМОЛа (10 % метаболитов), неидентифицированных соединений 40 %.

Выводы. 17 α -ацетокси-3 β -бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-ОН (бутерол) в культуре клеток HeLa полностью метаболизируется уже при 1 суточной инкубации. Влияние бутерола на клеточную культуру при инкубации в течение 5 сут обусловлено биологической активностью образующихся метаболитов. При введении животным вероятно может происходить метаболизм бутерола с образованием аналогичных соединений.

Оценка клеточных стенок микроорганизмов в качестве адсорбента микотоксинов

Э. И. Семёнов

ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», Казань

Цель. Определение адсорбции клеточными стенками *Saccharomyces cerevisiae* высокотоксичных метаболитов микроскопических грибов — микотоксинов.

Методы. В опыте использовалась микробная масса *Saccharomyces cerevisiae* обработанная различными способами. Полученные адсорбенты оценивались по содержанию сырого протеина и

белка, удельной поверхности, активных центров и адсорбцию Т-2 токсина в условиях имитирующих желудочно-кишечный тракт.

Результаты. Примененные методы обработки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* приводят к существенному изменению химического состава полученных адсорбентов, их структурных и адсорбционных свойств. Эффективность адсорбции Т-2 токсина адсорбентом, полученного автолизом дрожжевой биомассы, практически соответствует адсорбции Т-2 токсина исходными дрожжами (34,7 – 35,0 %). Ферментативная обработка желудочным соком приводит к заметному увеличению содержания сырого протеина. Удельная поверхность, количество активных адсорбционных центров, общий объем микропор в адсорбенте практически сохраняются на уровне значений этих показателей в адсорбенте, полученным автолизом, при этом эффективность адсорбции Т-2 токсина снизилась (26,0 %). Обработка в две стадии — автолизом и ферментативным гидролизом позволяет эффективно удалять азотсодержащие вещества, наблюдается снижение удельной поверхности, в тоже время, количество активных адсорбционных центров ниже, при этом общий объем микропор выше, чем у адсорбентов, полученных автолизом и ферментативным гидролизом желудочным соком. При этом адсорбция Т-2 токсина этим адсорбентом увеличивается до 3 раз (81,4 %). Удаление белков приводит к увеличению содержания в адсорбенте клеточных стенок, составной частью которых являются полисахариды. Общий объем микропор в адсорбенте, полученным двухстадийным способом обработки дрожжей выше, чем в адсорбенте, полученным одностадийным способом обработки дрожжевой биомассы. Видимо, на адсорбцию Т-2 токсина повлияли эти параметры структуры, увеличив доступность Т-2 токсина к активным центрам полисахаридов клеточной стенки.

Выводы. Адсорбенты, содержащие клеточные стенки *Saccharomyces cerevisiae*, обладают большей эффективностью адсорбции Т-2 токсина, что позволяет их использовать их как кормовая или пищевая добавка для профилактики отравлений микотоксинами. Для получения эффективного адсорбента Т-2 токсина на основе клеточных стенок дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* необходимо как увеличение объема микропор и удельной поверхности, так и снижение содержания в нём белка.

Биологическая активность когитума, жирного масла чернушки дамасской, сухого экстракта и водного извлечения корней любистока лекарственного

А. В. Сергиенко, И. А. Савенко, М. П. Ефремова, М. В. Шемонаева, М. Н. Ивашее

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Цель. Изучение биологической активности когитума, жирного масла чернушки дамасской, сухого экстракта и водного извлечения корней любистока лекарственного.

Методы. Моделированное воспаление слизистой оболочки желудка экспериментальных животных: преднизолоновая, алкогольная, НПВС-индуцированная, стрессорная гастропатия, ишемическая гастропатия (механическое лигирование, фармакологическая ишемия); перистальтика кишечника: метод «меток». Влияние жирного масла чернушки дамасской на переносимость стресса определяли после 6 часовой иммобилизации крыс на спине. Острая токсичность сухого экстракта и водного извлечения корней любистока лекарственного определялась на мышах.

Результаты. В результате исследования проведенного на различных моделях экспериментальных гастропатий, установлено что, когитум в дозе 3,0 мл/кг проявляет выраженный гастропротекторный эффект при экспериментальной патологии слизистой оболочки желудка. Установлено что, исследуемый препарат уменьшает бьем и кислотность желудочного сока; когитум обладает спазмолитической активностью и замедляет развитие ацетилхолинового спазма. установлено, что масло чернушки дамасской в дозе 10 мл/кг на фоне стресса активно препятствует инволюции тимуса, достоверно снижая ее выраженность на 35 % относительно контроля. Исследование надпочечников показало предупреждение стрессового нарастания гипертрофии железы при введении

масла чернушки дамасской на 38,85 %. Установлено, что максимальные однократно вводимые дозы сухого экстракта и водного извлечения корней любистока лекарственного не вызывают гибели животных. Однако следует отметить, что результаты теста «открытое поле», который проводился через 24 ч после введения максимальной дозы, свидетельствуют о повышении тревожности в опытных группах животных, выраженное в уменьшении количества стоек, избегании центра, повышении дефекации.

Выводы. Гастропротекторный эффект когитума установленный на различных моделях гастропатий достоверно выше такового у зарегистрированных препаратов сравнения. В ходе проведенного исследования установлена высокая стресспротективная активность масла чернушки дамасской в дозе 10 мл/кг при однократном введении. Сухой экстракт и водное извлечение корней любистока лекарственного можно отнести к классу практически не токсичных соединений.

Оценка эффективности производных 3-оксипиридина в коррекции энтеральной недостаточности

Л. Н. Сернов, А. П. Власов, В. А. Шибитов, П. А. Власов, И. В. Царьков, А. Л. Сернова

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск; ООО «Фармконсалтинг», Москва

Цель. Сравнительная оценка энтероцитопротекторного эффекта антиоксидантной терапии производными 3-оксипиридина (мексидол, этоксидол) в коррекции энтеральной недостаточности при остром перитоните.

Методы. В основу работы положены экспериментальные исследования на собаках ($n = 30$). Первая группа ($n = 10$) — контрольная: животным моделировали острый перитонит. В контрольные сроки производили релaparотомию, забор венозной крови из брыжеечных и нижней полой вен, биопсию тонкой кишки. Оценивали выраженность эндогенной интоксикации, липидный состав, интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность фосфолипазы A_2 (Фл A_2) в ткани кишечника, его функциональный статус. У животных второй и третьей опытных групп ($n = 10$) оценивали динамику вышеуказанных биохимических показателей при включении в комплексную терапию острого экспериментального перитонита мексидола (10 мг/кг) и этоксидола (10 мг/кг) соответственно.

Результаты. Включение в терапию острого перитонита препаратов антиоксидантного типа действовало снижению выраженности энтеральной недостаточности. Было установлено, что улучшение функционального статуса кишечника на фоне применения антиоксидантов коррелировало с восстановлением липидного состава биомембран энтероцитов, что было зарегистрировано в виде снижения содержания хаотропных фракций липидов (лизофосфолипидов, свободных жирных кислот) и являлось признаком стабилизации мембран клеточных структур ткани кишечника. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых отличий эффективности препаратов в коррекции исследованных показателей. Коррекция липидного спектра энтероцитов была сопряжена со снижением интенсивности ПОЛ и активности Фл A_2 в ткани кишечника, следует отметить, что антиоксидантный эффект этоксидола был выражен в несколько большей степени, но статистически значимых различий зарегистрировано не было. В ходе динамического наблюдения было выявлено положительное сопоставимое влияние мексидола и этоксидола при остром перитоните на содержание гидрофильных и гидрофобных токсичных продуктов в плазме крови общего и локального кровотока.

Выводы. Исследования показали высокую эффективность применения мексидола и этоксидола в прототворении прогрессирования синдрома энтеральной недостаточности при остром перитоните. В основе положительного действия лежит способность быстро восстанавливать функционально-метаболический статус кишечника за счет снижения выраженности процессов ПОЛ и активности Фл A_2 .

Антигипоксические и анаболические препараты в терапии поражения почек тяжелыми металлами

К. В. Сивак

ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Цель. Изучение влияния фармакологических препаратов из класса антигипоксантов и анаболических средств на функциональную активность почек в условиях экспериментального моделирования отравлений кадмием и ураном у лабораторных животных.

Методы. Моделирование токсической нефропатии осуществляли при парентеральном введении мышам сульфата кадмия в дозе 5 мг/кг и нитрата уранила в дозе 10 мг/кг. Исследуемые препараты (нитрендипин, гипоксен, сукцинат натрия, фумарат натрия, L-малат натрия, цитруллин малат, этилтиобензимидазола гидробромид, таурин, ресвератрол, метадоксин, левокарнитин, инозин, метандростендиол, экдизон) вводили внутривенно в ранее установленные эффективные дозы в течение 14 дней. Оценивали клиническую картину интоксикации, проводили мониторинг функции почек и лабораторные тесты. Данные обрабатывали непараметрическими методами статистики.

Результаты. Наибольший терапевтический эффект при отравлении кадмием от ожидаемого показали следующие лекарственные препараты — метандростендиол, фумарат и малат натрия, левокарнитин. Введение инозина (рибоксина) ускорило развитие почечной недостаточности из-за образования кристаллов мочевой кислоты. На модели урановой нефропатии эффективными оказались цитруллин малат, экдизон и метандростендиол, левокарнитин. На фоне терапии происходило компенсаторное увеличение эффективной почечной паренхимы, активация пролиферации предшественников нефротелиоцитов и слабая реакция мезангия; уменьшение энзимурии и суточной экскреции белка, неполное восстановление скорости клубочковой фильтрации, функциональной активности канальцевого эпителия и значительное увеличение содержания белка в гомогенате ткани почек. Сукцинат натрия, метадоксин, ресвератрол, таурин и этилтиобензимидазола гидробромид оказали менее выраженное нефропротекторное действие, но существенно восстановили сопутствующее нарушение функции печени.

Выводы. Установлен перечень потенциально эффективных фармакологических веществ и препаратов для коррекции процессов энергообеспечения и регенерации почечной ткани при отравлении кадмием и ураном из следующих фармакотерапевтических групп: антигипоксанты и ангиоксиданты, анаболические средства, метаболические корректоры. Совершенствование способов предотвращения и лечения почечной патологии остается приоритетным направлением в области нефрологии и клинической фармакологии.

Клиническая эффективность телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с прогрессирующей стенокардией

Н. Б. Сидоренкова, А. В. Власкина, А. В. Манукян

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Цель. Изучение клинической эффективности блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с прогрессирующей стенокардией.

Методы. В открытое проспективное исследование включено 44 пациента с АГ 1–2 степени и прогрессирующей стенокардией. Средний возраст составил $63,0 \pm 2,5$ лет. Больные были рандомизированы на две группы. I группа ($n = 22$) получала телмисартан в дозе 40–80 мг в сутки на фоне стандартной терапии, включавшей нитраты, аспирин, гепарин, метопролол. II группа ($n = 22$) получала стандартную терапию и эналаприл в дозе 10–20 мг в сутки. В исходном состоянии и на протяжении 2 недель осуществляли запись ЭКГ, регистрировали артериальное давление (АД), количество ангинозных приступов и потребность в ингаляциях нитроглицерина. Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате SIM 5000 PLUS, велоэргометрию — на велоэргометре KETTLER. Результаты исследования обрабатывали с помощью

электронных таблиц Excel 7.0, достоверность различий ранговым критерием Вилкоксона.

Результаты. В I и II группах выявлено сопоставимое снижение систолического и диастолического АД на 24/12 мм рт.ст. ($p < 0,01$) и 24/10 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,01$). У пациентов I группы уже через 2 суток зарегистрировано снижение количества приступов стенокардии с $4,0 \pm 0,8$ до $0,8 \pm 0,1$ в сутки ($p < 0,05$), а через 2 недели до $0,1 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). При этом потребность в ингаляциях нитроглицерина на 3 день уменьшилась с $3,5 \pm 0,7$ до $0,8 \pm 0,2$ в сутки ($p < 0,05$), а через 2 недели — до $0,1 \pm 0,1$ в сутки ($p < 0,05$). У пациентов II группы количество приступов стенокардии достоверно уменьшилось только к 12 дню с $3,3 \pm 0,4$ до $0,4 \pm 0,2$ в сутки ($p < 0,05$) и сопровождалось снижением потребности в нитроглицерине с $3,3 \pm 0,4$ до $0,4 \pm 0,3$ в сутки ($p < 0,05$). В группе телмисартана уже через 2 дня было отмечено уменьшение депрессии сегмента ST с $1,7 \pm 0,3$ до $1,0 \pm 0,1$ мм, ($p < 0,05$). По данным ЭхоКГ через 2 недели терапии у пациентов I группы фракция выброса левого желудочка составила $64,9 \pm 2,0$ %, у пациентов II группы — $59,6 \pm 1,8$ % ($p = 0,05$). При проведении велоэргометрии у пациентов I группы была зарегистрирована более высокая пороговая мощность нагрузки по сравнению со II группой ($71,0 \pm 5,3$ и $66,4 \pm 6,2$ Вт соответственно, $p < 0,05$).

Выводы. Использование телмисартана у пациентов с АГ и прогрессирующей стенокардией в более короткие сроки позволяет добиться снижения дополнительной потребности в нитратах, уменьшения количества ангинозных приступов и признаков ишемии миокарда, а также способствует увеличению толерантности к физической нагрузке.

Перспективы персонализированной терапии препаратами цитокинов

А. С. Симбирцев

ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург

Цитокины — полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия, регулирующие ряд нормальных физиологических функций, защитные реакции и регенерацию тканей. Движущей силой интенсивного изучения цитокинов всегда была многообещающая перспектива их клинического использования для лечения широко распространенных заболеваний, в том числе, инфекционных, аутоиммунных заболеваний и рака. В России зарегистрированы несколько препаратов рекомбинантных цитокинов, включая интерфероны, колониестимулирующие факторы, интерлейкины, а также их антагонисты. Цитокины, чьи рекомбинантные аналоги используются для терапии, сами синтезируются клетками организма в ответ на проникновение в ткани патогенов, при развитии иммунопатологии, в частности аутоиммунных заболеваний. Поэтому принцип лечения препаратами цитокинов заключается либо в усилении действия эндогенных цитокинов путем введения в организм природных или рекомбинантных препаратов, либо в проведении антицитокиновой терапии, направленной на удаление избытка эндогенных цитокинов или блокирования их биологической активности. Синтез отдельных цитокинов и формирование цитокиновой сети индивидуальны. Это может быть связано с особенностями регуляции защитных реакций, в т.ч. на уровне генов цитокинов. В настоящее время выявлен ряд полиморфных вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов. Следствием функционального полиморфизма этих генов является измененный характер экспрессии и продукции кодируемых белков. Выявление патологий, ассоциированных тем или иным генотипом, при которых функциональный полиморфизм генов медиаторов воспаления влияет на характер течения заболевания, позволит более обоснованно и эффективно применять цитокиновую иммунотерапию. Получены клинические данные, указывающие на важность индивидуальной оценки уровней продукции цитокинов для достижения максимальной эффективности применения как цитокиновой так и антицитокиновой терапии. Развитие новых подходов с применением принципов персонализированной терапии позволит еще более увеличить эффективность использования цитокинов в клинической практике для лечения заболеваний человека.

Изучение противоопухолевой активности нового ингибитора протеинкиназы Hasp π — соединения АН-02 на модели подкожно перевиваемой меланомы В-16

Е. И. Скрабелинская, О. А. Пинскер,
О. Ю. Кравцова, Д. Н. Казюлькин

ООО «Лаборатория Биоскрининга», Москва

Серин-треониновая протеинкиназа Hasp π играет важную роль в процессе митоза и является новой перспективной мишенью для терапии онкологических заболеваний. В рамках программы по поиску противоопухолевых соединений с новым механизмом действия мы обнаружили новый класс ингибиторов Hasp π киназы. В результате последующей оптимизации было получено лид-соединение АН-02, которое является первым примером орально биодоступного ингибитора Hasp π киназы.

Для оценки противоопухолевой активности лид-соединения АН-02 была выбрана модель подкожно перевиваемой меланомы В-16 на самцах гибридов BDF1. Опытным животным АН-02 вводили внутривенно в дозе 100 мг/кг в течение 10 дней. Контроль получал раствор формулирования — 10 % водный раствор гидроксипропилциклодекстрина. В ходе эксперимента оценивалось влияние тестируемого соединения на торможение роста опухоли: $T/C (\%) = V_{\text{опыта}}/V_{\text{контроля}} \cdot 100$, где V — средний объем опухоли (мм³) в опыте и контроле.

В результате эксперимента было установлено, что соединение АН-02 вызывает умеренное торможение роста опухоли ($T/C = 49\%$). В ходе эксперимента не наблюдалось признаков токсического воздействия тестируемого соединения на животных (гибель, потеря >15 % массы тела).

Полученные первичные данные о противоопухолевой активности АН-02 — нового, орально биодоступного ингибитора Hasp π киназы в совокупности с его низкой токсичностью позволяют сделать вывод о перспективности дальнейшего изучения потенциала данного класса на расширенной панели животных моделей злокачественных новообразований.

Изучение влияния флавоноидов на показатели микроциркуляции и динамику заживления поверхностных ран у крыс при экспериментальном сахарном диабете и дефиците синтеза эндогенного оксида азота

А. А. Слиецанс, С. С. Пурвеев,
Е. В. Ломкина, С. А. Слиецанс

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Изучить влияние флавоноидов на показатели микроциркуляции и динамику заживления ран при сахарном диабете и блокаде синтеза эндогенного оксида азота

Методы. Экспериментальный сахарный диабет (СД) моделировался введением стрептозотоцина, 45 мг/кг в/в. После подтверждения развития сахарного диабета моделировались плоскостные кожные раны в области спины, размером 20 × 30 мм, затем вводился N-nitro-L-arginine (L-NAME), 25 мг/кг, в течение последующих 7 дней. Эксперименты проводились на 105 крысах-самцах Вистар, массой 220 – 250 г, разделенных на следующие группы: Интактная группа, Интакт + L-NAME, СД, СД + L-NAME, СД + L-NAME + байкалин (120 мг/кг), СД + L-NAME + пиностробин (50 мг/кг), СД + L-NAME + экстракт бархатцев (0,1 мл/100 г). Все флавоноиды вводились 3 недели перорально, после моделирования раны. На 7, 14, 21 сут проводилась доплеровская флоуметрия с оценкой скорости кровотока (СК) в ране, забирался фрагмент раны 0,5 × 3,5 см для морфологического исследования.

Результаты. В группах контроля уровень СК в зоне раны можно распределить в следующей последовательности от большего к меньшему: Интакт > Интакт + L-NAME > СД > СД + L-NAME. В группах, получавших на фоне введения L-Name флавоноиды, наблюдалась более высокая СК в ране, в большей степени под влиянием байкалина (31,5 %) и экстракта бархатцев (26,7 %), в меньшей степени под влиянием пиностробина (16,7 %) по отношению к группе СД + L-NAME. В группах СД и СД + L-NAME отме-

чалось более медленное заживление ран, в большей степени на фоне введения L-Name, по сравнению с интактной группой. У 85 % животных, получавших флавоноиды, к концу эксперимента наблюдается полное заживление ран и сокращение раневой поверхности в 3,41 раза (байкалин), 2,85 раза (экстракт бархатцев), 1,34 раза (пиностробин) по отношению к группе СД + L-NAME.

Выводы. 1. У животных с СД и СД при дефиците оксида азота наблюдается меньшее кровоснабжение раневого участка и более медленное заживление ран, особенно при введении L-NAME. 2. Флавоноиды, в большей степени байкалин и экстракт бархатцев, повышали скорость кровотока в ране и стимулировали заживление ран у крыс с СД на фоне введения L-NAME.

Оценка приверженности врачей к назначению антибактериальных препаратов при инфекции мочевыводящих путей в педиатрии

Е. В. Слободенюк, Ю. С. Волкова, С. Н. Чумаков

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

Цель. Проведение фармакоэпидемиологического анализа назначения антибактериальных препаратов врачами при инфекции мочевыводящих путей в детской практике. Определение предпочтений респондентов в выборе наиболее эффективного, с их точки зрения, препарата при терапии острого цистита и пиелонефрита.

Методы. Социологический — анкетирование, статистический методы.

Результаты. Анкетирование проводилось на территории г. Хабаровска. В опросе принимали участие 66 специалистов. Респондентам было предложено оценить по четырехбалльной шкале антибактериальные препараты, используемые для лечения инфекций мочевыводящих путей. При остром цистите наиболее эффективными и безопасными препаратами врачи педиатры считают цефтриаксон (3,35 балла), цефотаксим (3,17 балла), фосфомидин (3 балла). При остром пиелонефрите в тройку лидеров вошли — цефтриаксон (3,38 балла), цефотаксим (3,22 балла), амоксициллин/клавулановая кислота (3,08 балла). Только 12 % респондентов используют комбинацию антибактериальных лекарственных средств для лечения ИМП. Среди используемых комбинаций отмечены сочетания фосфомидина и амоксициллина + клавулановая кислота, аминопенициллинов и нитрофуранов, цефалоспоринов и аминогликозидов.

Выводы. Не смотря на имеющиеся рекомендации по ведению острого цистита и пиелонефрита имеются проблемы, с выбором антибактериального средства, продолжительностью антибактериальной терапии и способами их использования. Среди препаратов первого ряда были отмечены устаревшие цефалоспорины 1 поколения — цефазолин и цефалексин. А фурагин и нитроколин ряд специалистов рекомендовали при остром пиелонефрите. Только 59 % опрошенных врачей педиатров придерживаются семидневной терапии острого цистита. 29 % опрошенных проводят терапию менее 7 дней, что ведет к возникновению рецидивов. 12 % опрошенных проводят терапию более 7 дней. Удлинение терапии существенно не улучшает ее эффективности, а увеличивает риск развития нежелательных побочных реакций на антибактериальные препараты. Четырнадцатидневной терапии острого пиелонефрита придерживаются 50 % опрошенных, более 14 дней своих пациентов лечат 6 % врачей педиатров, 44 % врачей проводят терапию менее 14 дней.

Количественное определение нового агониста к-опиоидных рецепторов производного бензимидазола

Л. А. Смирнова, А. И. Ращенко, А. Ф. Рябуха,
К. А. Кузнецов, Е. А. Сучков

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Целью данного исследования является разработка метода количественного определения нового биологически активного соединения РУ-1205, обладающего к-опиоидной активностью.

В работе использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (Shimadzu LC-10, Япония). Определение соединения осуществлялось при помощи диодноматричного ультрафиолетового детектора, на колонке SUPELCOSIL LC-18 (5 мкм; 100 × 4,6 мм). Для приготовления мобильной фазы использовали ацетонитрил (УФ210) (Россия) и буферную систему, состоящую из однозамещенного фосфата калия 50 ммоль.

Для количественного определения вещества использовали метод абсолютных стандартов. При разработке метода применялись буферные растворы с pH от 2,5 до 7,0. Соотношение водной и органической фазы для изучаемого соединения были применены следующие: 30:70 % v/v; 35:65 % v/v; 40:60 % v/v; 50:50 % v/v и 55:45 % v/v соответственно. Для детекции был выбран оптимальный длины волны 205 нм. В процессе разработки метода использовались диапазоны температур от 25 до 75 °С. Таким образом, оптимальными условиями для количественного определения соединения РУ-1205 были выбраны: pH буферной системы 6,7; соотношение органической и водной фазы 50:50 % v/v; температурный режим 60 °С; скорость потока 1 мл/мин. Время удерживания составило от 7 до 8 мин.

Таким образом, на основании проведенного исследования был отработан метод количественного определения соединения РУ-1205 в биологических тканях. Чувствительность метода составляет 500 нг/мл. Повторяемость и воспроизводимость соответствует стандартам на вновь разрабатываемые аналитические методы.

Вчера, сегодня и завтра мониторинга безопасности лекарственной терапии в регионах

О. Н. Смушева, Ю. В. Соловкина

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Оценка ситуации по выявлению и регистрации нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в регионе и пути оптимизации мониторинга безопасности лекарственной терапии.

Методы. Анализировались результаты анкетирования врачей по вопросам безопасности лекарственных средств и порядке регистрации НЛР в регионе и РФ в целом. Изучались карты-извещения о подозреваемой неблагоприятной побочной реакции (НПР) лекарственных средств (ЛС), полученные Волгоградским региональным центром мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦМБЛС) за 2010 и 2011 года.

Результаты. Волгоградский РЦМБЛС был организован в феврале 2010 года. По результатам анкетирования врачей отмечалась недостаточная осведомленность их о порядке регистрации нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в регионе и РФ в целом, а также низкая активность докторов в выявлении побочных эффектов ЛС. В связи с чем, сотрудниками Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности ЛС ВолгГМУ за 2011 год было проведено 12 школ-семинаров для врачей региона. После чего мы еще раз проанкетировали врачей. В 2011 году информацией о необходимости выявления и регистрации НЛР была известна 75,7 % опрошиваемых, что на 23,13 % больше, чем в 2010 г (48,57 %). Количество врачей, знающих о существовании Федерального и Регионального центров мониторинга НЛР, выросло на 14,86 и 11 % соответственно. Также необходимо отметить увеличение количества врачей, которые заполняли карты-извещения о подозреваемой НПР, за данный период в сравнении с 2010 г. на 10,7 % (17,86 % в 2010 г. и 28,56 % в 2011 г.). Положительная динамика по выявлению и регистрации НЛР также была отмечена и по данным РЦМБЛС. Если за первый год работы центром было получено 89 карт-извещений о подозреваемой НПР, то за 2011 г. было уже зарегистрировано 265 случаев НПР. Чаще всего НПР возникали при проведении антибиотикотерапии — 23 случая (26 %) в 2010 г. и 96 (32 %) в 2011 г.

Выводы. Организация центров мониторинга безопасности ЛС в регионах способствует повышению уровня безопасности лекарственной терапии. Проведение школ-семинаров по этой проблеме для практикующих врачей, повышает информированность их по вопросам безопасности фармакотерапии и способствует увеличению их активности по выявлению и регистрации НЛР. В будущем

основной задачей РЦМБЛС станет выявление новых методов диагностики и профилактики НЛР.

Анализ факторов, определяющих приверженность пациентов к терапии сердечно-сосудистых заболеваний

М. С. Соболева, Е. В. Слободенюк

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

Цель. Определить факторы, которые оказывают влияние на приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к назначенной медикаментозной терапии.

Методы. Анкетирование пациентов ($n = 310$) с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находящихся на амбулаторном и стационарном этапах лечения (г. Хабаровск). Статистический анализ — определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Характеристика опрошенных пациентов: 53,77 % — мужчины и 46,23 % — женщины; средний возраст пациента $57,16 \pm 0,77$ лет; 55,16 % больных — работающее население, 48,39 % — пенсионеры, 2,58 % респондентов — безработные и 0,65 % — учащиеся; на амбулаторном этапе лечения находились 48,04 % опрошенных, на стационарном — 43,14 % и 8,82 % — лечились самостоятельно; 25,82 % опрошенных пациентов получали лекарственные препараты по программе льготного обеспечения. Основным диагнозом 74,19 % респондентов являлась артериальная гипертензия, 32,58 % — ишемическая болезнь сердца, 17,74 % — аритмия, 17,10 % — хроническая сердечная недостаточность, 3,55 % — пороки сердца и 21,94 % больных имели другой диагноз. 59 % респондентов соблюдали назначения врача полностью, 38 % — частично и 3 % — не соблюдали. Наиболее удобным режимом медикаментозной терапии для 44,52 % больных является приём препаратов 1 раз в сутки. 43,87 % — 2 раза в день и 11,94 % — 3 – 4 раза в день. Самый неудобным режимом для пациентов назвали 1 раз в 2 – 3 дня (1,61 %), что, вероятно, обусловлено высоким риском пропуска приёма следующей дозы препарата. В условиях современного фармацевтического рынка ежемесячно на приобретение антигипертензивных препаратов от 300 – 500 рублей тратят около трети респондентов, но 19,03 % опрошенных расходуют более 1000 рублей. Сложившаяся тенденция не может благоприятно сказываться на выполнении рекомендаций врачей. При расчёте коэффициента ранговой корреляции Спирмена можно определяется корреляция ($p < 0,05$) между полноценным соблюдением назначений врача и субъективными результатами терапии, удобным режимом приема медикаментов, ежемесячными расходами пациентов на лекарственные препараты.

Выводы. Результаты анкетирования демонстрируют необходимость мероприятий по повышению комплаентности пациентов к назначенной терапии. С целью повышения приверженности больных при выборе лекарственного препарата необходимо учитывать не только прогнозируемую эффективность, но и режим применения, и стоимость на региональном фармацевтическом рынке.

Особенности фармакологической коррекции стрессовых нарушений функций мозга при различных экстремальных воздействиях у приматов

Т. Н. Соллертинская, М. В. Шорохов

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург

Компенсация и предотвращение стрессовых нарушений функций мозга при экстремальных воздействиях различного генеза является одной из наиболее актуальных проблем в медицине. Нарушения функций мозга при воздействии низких температур (холодовой стресс) наименее изучены. В последние годы для лечения когнитивных, вегетативных нарушений в клинике применяются пептидные препараты и нейрогормоны гипоталамуса. Установлено, что Семакс (Сем) (синтетический аналог АКТГ 4 – 7) и тиролиберин (ТРГ) обладают церебропротективным и антигипоксическим спектром действия. Экспериментальные исследования Сем и ТРГ

в компенсации когнитивных и вегетативных нарушений при стрессах различного генеза единичны, на приматах отсутствуют. Целью работы является сравнительное изучение роли Сем и ТРГ в компенсации постстрессорных нарушений различной этиологии и генеза (холодовой и эмоциональный стресс) и возможности их предотвращения у приматов.

Опыты выполнены на обезьянах в приматологическом кресле с одновременной компьютерной мультипараметрической регистрацией и анализом объективных показателей ВНД (ЭЭГ и вегетативных) с помощью пакета программ PowerGraph Pro v. 3.3.8 и Original v. 8.0. Сем и ТРГ вводили интраназально и подкожно в дозах 0,1 – 5 и 30 – 100 мкг/кг соответственно.

Установлено, что Сем и ТРГ осуществляют дифференцированный компенсаторный характер влияния на нарушенные функции мозга при стрессах различного генеза у обезьян. У обезьян, находящихся в холодной камере развивались патологические изменения ВНД и общего состояния (патологические двигательные рефлексы, антиноцептивные реакции, амнестические и вегетососудистые нарушения, гипоксические явления). В компенсации и предотвращении развития холодового стресса ТРГ принадлежит ведущая роль. ТРГ приводил к повышению устойчивости организма к действию холодовой экспозиции и лучшей адаптации к условиям холода. Эффекты ТРГ особенно значительны на фоне его предварительного введения. ТРГ осуществляет выраженную респираторную стимуляцию при холоде, общая возбудимость повышается. Компенсаторное влияние Сем на нарушенные функции мозга у обезьян наиболее значительно при эмоциональном стрессе и носит дозозависимый характер. Оно особенно выражено на фоне его малых доз. Фоновые вегетативные показатели нормализуются, когнитивные нарушения исчезают, процессы оперативной памяти усиливаются.

Обсужден вопрос о возможности и перспективности использования Сем и ТРГ в медицине для предотвращения и купирования различных стрессов.

Статины и мышечная ткань: оценка безопасности в стационарах Волгограда

*Ю. В. Соловкина, О. Н. Смушева,
Ю. Ю. Гаврилов, А. В. Караваев*

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Определение частоты случаев возможного поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины.

Методы. На I этапе были проанализированы истории болезней пациентов, находившихся на лечении в кардиологических отделениях трех стационаров Волгограда в 2011 г. для выявления числа пациентов с повышенными значениями общей активности кретинофосфокиназы (КФК) сыворотки крови. На II этапе был проведен активный мониторинг безопасности терапии статинами, исследована общая активность КФК сыворотки крови.

Результаты. В 2011 г. в трех стационарах города суммарно лишь 9 пациентам, принимавшим статины, было проведено исследование общей КФК. Из них у 1 пациента, получавшего аторвастатин в дозе 20 мг/сут, значение общей КФК превышало нормальные в 4,1 раза. В стационаре пациенту был выставлен диагноз «миозит неясного генеза». На втором этапе в исследование было включено 116 пациентов; 35,3 % из них имели боли/слабость в мышцах. В I группу были включены 22 пациента с наличием мышечных симптомов, возникших после начала фармакотерапии статинами; во II — 19 больных с наличием таких симптомов, но без четкой временной связи с приемом статинов; в III — 75 человек без признаков поражения мышечной ткани. В I группе доля пациентов, принимавших высокие дозы статинов (27,3 %), и общая продолжительность их приема (2,4 года) были больше, чем в двух других группах. Во II и III группах средняя продолжительность приема статинов составила 1,5 года и 0,9 года соответственно, доля пациентов, принимавших статины в высоких дозах — 21,1 % и 14,7 % соответственно. У 3 из 41 пациентов с мышечными симптомами были выявлены повышенные значения общей КФК ($349,0 \pm 76,6$ ед/л), что может свидетельствовать о возмож-

ном развитии статин-ассоциированного миозита, однако наличие показателей общей КФК в пределах нормальных значений не позволяет полностью исключить статин-индуцированную миалгию.

Выводы. Изучение медицинской документации показало, что в стационарах очень редко проводится определение общей активности КФК — единственного на данный момент показателя, указанного в инструкции, для контроля безопасности терапии статинами. Для диагностики поражения мышц, связанного с приемом препаратов этой группы, представляется недостаточным лишь опрос пациента и исследование общей активности КФК. Необходимо комплексная оценка состояния больного, включая анализ возможных взаимодействий лекарственных препаратов, а также поиск новых методов диагностики этой нежелательной лекарственной реакции.

Разработка и валидация методики количественного определения палладия и меди в субстанции Литан, а также в плазме крови человека

*Н. Д. Соловьев¹, О. А. Игнатенко², Н. Б. Иваненко¹,
А. А. Иваненко¹, Д. В. Наволоцкий¹*

¹ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург;

²ЗАО «ФАРМА ВАМ», Санкт-Петербург

Цель. Разработка и проведение метрологической валидации методики количественного определения палладия и меди для контроля готовой продукции субстанции «Литан» (в составе: бис-(γ -L-глутамил)-L-цистеинил-глицина дилитиевая соль, цис-диаминодихлорпалладий, медь двуххлористая), предлагаемой как средство стимуляции гемопоэза, и включения в фармакопейную статью предприятия (ФСП) данной субстанции. Разработка схемы определения палладия, меди и лития в плазме крови и моче человека для последующего изучения фармакокинетических свойств препарата «Литан».

Методы. Для количественного определения палладия и меди, а также лития использовали метод атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-АЭС) на спектрометре Optima 2100DV (PerkinElmer, США). В качестве объекта исследования использовали растворы для внутривенного и внутримышечного введения «Литан» с дозировкой 30 и 60 мг/мл, а также интактные образцы плазмы крови и мочи человека со стандартными добавками Pd, Cu и Li. Пробы препарата разбавляли деионизованной водой, для подготовки образцов плазмы использовали микроволновую минерализацию с концентрированной азотной кислотой в системе Start D (Milestone, Италия). Возможность определения элементов в моче оценивали как после разбавления проб, так и с применением минерализации. Оценку составляющих погрешности методик проводили методом стандартных добавок.

Результаты. Оптимизированы условия ИСП-АЭС определения палладия и меди в субстанции «Литан» (рабочие длины волн, скорости плазмообразующего газа и потока образца, мощность генератора, параметры детектирования). Пределы обнаружения (3 σ критерий) составили 0,01 мкг/мл для палладия и 0,005 мкг/мл для меди. Диапазон определяемых концентраций для образцов «Литан» от 0,04 до 12 мкг/мл (Pd); от 0,025 до 8 мкг/мл (Cu). Показатели правильности составили 8 (Pd) и 6 % (Cu); внутривероятностной прецизионности 16 (Pd) и 10 % (Cu); показатели сходимости составили 6 % для обоих элементов. Проведена предварительная оптимизация условий определения лития, палладия и меди в плазме крови и моче человека методом ИСП-АЭС.

Выводы. Разработана методика определения палладия и меди в субстанции «Литан» на основе ИСП-АЭС. Оценены ее основные метрологические характеристики. Методика включена в ФСП субстанции «Литан». Разработана схема определения палладия, лития и меди в плазме крови и моче человека методом ИСП-АЭС для проведения фармакокинетических исследований препарата после получения разрешения на проведение клинических испытаний.

Модифицирующее влияние афобазола на генетическую и репродуктивную токсичность табачного дыма у крыс

А. С. Соломина, Е. П. Немова, А. К. Жанатаев, В. Н. Жуков, А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин
ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН», Москва

Цель. Комплексное исследование влияния анксиолитика афобазола на поврежденность ДНК в клетках плаценты и эмбрионов, антенатальное и постнатальное развитие потомства крыс, подвергнутых воздействию табачного дыма. Курение — одна из причин, приводящих к перинатальной смертности, внутриутробной задержке развития плода, дефициту веса и недоношенности, снижению иммунитета, а также патологических изменений в плаценте. Это определяет задачу по поиску и изучению фармакологических корркторов негативных эффектов табакокурения у беременных.

Методы. На белых беспородных крыс ежедневно воздействовали табачным дымом (4 сигареты, содержащие 13 мг смол и 1 мг никотина на объем 72 дм³, в течение 20 мин) с 1-го дня беременности. Непосредственно перед «курением» крысам перорально вводили афобазол в дозах 1 и 10 мг/кг. В отдельной серии экспериментов новорожденные крысята получали афобазол через молоко самок, которым препарат вводили в дозе 200 мг/кг в течение периода лактации. Поврежденность ДНК оценивали методом «ДНК-комет» в щелочной версии в тканях плаценты и эмбрионов на 13-й день беременности. Репродуктивную токсичность оценивали на 20-й день беременности общепринятыми методами экспериментальной эмбриологии и с помощью поведенческих тестов в постнатальном периоде жизни крысят.

Результаты. В ходе исследования беременных самок крыс, подвергнутых воздействию табачного дыма, зафиксировано значимое увеличение поврежденности ДНК (% ДНК в хвосте) и числа «апоптотических комет» в тканях плаценты и эмбрионов, установлено замедление оссификации, снижение массы и краниокаудальных размеров плодов. У крысят в постнатальном периоде развития выявлены нарушения мнестических и когнитивных функций. Афобазол дозозависимо снижал генетическую и репродуктивную токсичность табачного дыма, а также уменьшал нарушения условно-рефлекторной деятельности потомства крыс.

Выводы. Полученные результаты подтверждают способность табачного дыма повреждать ДНК в клетках эмбрионов и плаценте, нарушать процесс эмбрионального и постнатального развития потомства крыс, а также демонстрируют возможность подавления афобазолом генетической и репродуктивной токсичности продуктов сгорания табака.

Антитромбогенная активность конденсированного производного бензимидазола

А. А. Спасов, А. Ф. Кучерявенко, М. Тянь
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель. Изучить влияние нового конденсированного производного бензимидазола соединения РУ-891 на тромбогенный потенциал крови.

Методы. Влияние веществ на агрегацию тромбоцитов *in vitro* изучали согласно методу G. Born, в модификации В. А. Габбасова (1989). Моделирование и степень внутрисосудистой агрегации тромбоцитов проводили и оценивали по методу, описанному J. F. Pinon (1984). Модель генерализованного адреналин-коллагенового тромбоза на мышах была воспроизведена в соответствии с методикой [Di Minno, 1983]. Исследования на моделях артериальных тромбозов, индуцированных аппликацией 50 % раствора хлорида железа (III) и воздействием анодного электрического тока на сонную артерию крыс осуществляли согласно методу Kurz (1990) и G. Guglielmi et al. (1991) соответственно. Исследования по изучению воздействия соединений на синтез тромбоксана А₂ (ТХА₂) *in vivo* проводили по методу J. B. Smith (1976).

Результаты. Соединение РУ-891 дозозависимо ингибирует агрегацию тромбоцитов *in vitro* и *in vivo*, превосходя препарат сравнения ацетилсалициловую кислоту в 5,5 и 8 раз соответственно. Конденсированное производное бензимидазола в дозе 20 мг/кг оказывает выраженное антитромботическое действие на

различных моделях артериальных тромбозов. Так на модели адреналин-коллагенового тромбоза соединение РУ-891 предотвращает гибель 90 % животных, что в 3 раза превосходит действие препарата сравнения. На моделях тромбозов, индуцированных аппликацией хлорида железа и электрического тока на сонную артерию крыс, вещество РУ-891 пролонгирует время образования тромба и превосходит по активности ацетилсалициловую кислоту. Соединение РУ-891 снижает уровень проагреганта и вазоконстриктора ТХА₂, что подтверждается снижением количества МДА в условиях патологии *ex vivo*, вызванной тромбином, превосходя ацетилсалициловую кислоту в 2 раза.

Выводы. 1. Соединение РУ-891 выражено блокирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ *in vitro* и *in vivo*, превосходя препарат сравнения ацетилсалициловую кислоту в 5,5 и 8 раз соответственно. 2. Вещество РУ-891 оказывает антитромботическое действие на различных моделях артериальных тромбозов, превосходя препарат сравнения ацетилсалициловую кислоту в 3 раза. 3. По способности снижать уровень проагреганта ТХА₂ в условиях *in vivo* соединение РУ-891 превосходит препарат сравнения в 2 раза.

Исследование влияния на свертывающую систему крови веществ с местноанестезирующей активностью

А. В. Старкова, С. В. Чащина, И. Н. Чернов, Н. М. Игидов, Б. Я. Сыропятов

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь

Цель. Исследование активности при поверхностной анестезии новых продуктов органического синтеза и выяснение их влияния на свертывающую систему крови.

Методы. Объектами исследования служили семь новых соединений, полученных на кафедре органической химии ПГФА. Все соединения являются производными ацилпировиноградных кислот. Активность соединений при поверхностной анестезии исследована в опытах на роговице глаза кролика методом Ренье. Определяли индекс Ренье, характеризующий глубину анестезии и продолжительность анестезии в минутах. Взятые 1 % водные растворы соединений. Препаратом сравнения служил 1 % раствор лидокаина. Исследование влияния соединений на свертывание крови проводилось в опытах *in vitro* с помощью коагулометра «Минилаб 701». Использовали кровь кроликов, стабилизированную 13,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Все исследуемые соединения были взяты в концентрации 1 мг/мл. Определяли время свертывания крови в минутах. В контрольном опыте использовался физиологический раствор натрия хлорида. Препаратом сравнения служил гепарин.

Результаты. Исследования показали, что одно из соединений не проявляет эффекта при поверхностной анестезии, два соединения оказались малоактивными. Выраженная местноанестезирующая активность обнаружена у вещества с лабораторным шифром ИЛ-30, индекс Ренье у которого составил 694,8 ± 83,8, продолжительность действия — 47,9 ± 5,3 мин, что практически равно эффективности лидокаина. Наибольший интерес представляют соединения с лабораторными шифрами ИЛ-5 и ИЛ-10. Они значительно превосходят по глубине и продолжительности анестезии препарат сравнения (индекс Ренье 1186,3 ± 27,7 и 1300,0 ± 0,0; продолжительность 66,3 ± 4,5 и 81,3 ± 4,5 мин соответственно). Соединения, у которых была выявлена анестезирующая активность, не оказывали существенного влияния на время свертывания крови. Выраженное антикоагулянтное действие оказывает соединение ИЛ-31, которое увеличивает время свертывания крови на 63 % по сравнению с контролем. У данного соединения анестезирующий эффект весьма незначителен.

Выводы. Среди продуктов органического синтеза обнаружены соединения, обладающие активностью при поверхностной анестезии. Эти вещества, представляющие интерес для дальнейших исследований, не оказывают существенного влияния на свертывание крови. Отсутствие антикоагулянтной активности является положительным моментом в практике применения местных анестетиков при хирургических вмешательствах и позволяет избежать послеоперационных осложнений.

Эндотелиопротективные эффекты прекондиционирования инертным газом гелием

О. А. Старосельцева¹, М. В. Покровский²,
В. В. Гуреев¹, М. В. Корокин²

¹ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск;

²Белгородский государственный университет, Белгород

Цель. Провести изучение эндотелиопротективного действия гелия при L-NAME-индуцированном дефиците оксида азота в эксперименте.

Методы. В ходе исследования разработан следующий дизайн эксперимента: 1 — интактная группа; 2 — контрольная группа: моделирование L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота; 3 — оценка эндотелиопротективного действия гелия в объеме 150 см³. В контрольной группе животных эндотелиальную дисфункцию моделировали ежедневным в течение 7 суток внутрибрюшинным введением L-NAME в дозе 25 мг/кг. Исследуемое прекондиционирование инертным газом гелием проводили в течение 7 дней 5-минутным пребыванием крысы в закрытом стеклянном сосуде с вдыханием гелия в объеме 150 см³, непосредственно перед введением L-NAME в течение 7 сут. По протоколу на 8-е сутки наркотизированное животное брали в эксперимент. На 8-й день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей гемодинамики: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений измеряли непрерывно посредством датчика и компьютерных программ «BiopacSystems, Inc.» и «AcqKnowledge» версии 3.8.1. Функциональные пробы: проба на эндотелий-зависимую вазодилатацию в ответ на внутривенное введение ацетилхолина (40 мкг/кг) и проба на эндотелий-независимую вазодилатацию в ответ на внутривенное введение нитропруссид натрия (30 мкг/кг). Для объективизации оценки у экспериментальных животных степень развития эндотелиальной дисфункции оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД).

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют об эффективном достоверном снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции под влиянием прекондиционирования инертным газом гелием (КЭД составил $3,1 \pm 0,4$ в сравнении с контрольной группой (КЭД составил $5,4 \pm 0,6$) у животных с моделированием L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

Выводы. Прекондиционирование инертным газом гелием в объеме 150 см³ оказывает выраженное эндотелиопротективное действие, проявляющееся в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции.

Системная энзимотерапия в медико-биологическом обеспечении спорта высших достижений

Ю. И. Стернин¹, И. Б. Михайлов², Л. В. Сафонов³

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия», Санкт-Петербург;

³ФГБУ «Федеральный научный центр Всероссийский научно-исследовательский институт физической культуры и спорта», Москва

Цель. Изучить эффективность применения препаратов системной энзимотерапии в медико-биологическом обеспечении спорта высших достижений.

Методы. Проведено исследование с привлечением 574 спортсменов, изучались иммунологические показатели, интегральный показатель спортивной формы, психо-физиологическое тестирование, тестирование общей и специальной спортивной работоспособности.

Результаты проведенных исследований показали, что применение препарата Вобэнзим позволило почти в три раза уменьшить процент снижения суммы основных иммуноглобулинов плазмы крови — IgA, IgM, IgG в конце соревновательного сезона (на 32 %, в то время как в контрольной группе спортсменов сумма

основных иммуноглобулинов снижалась на 92 % от исходного уровня). Анализ заболеваемости в период тренировочного цикла спортсменов показал достоверное снижение (почти на 34,5 %) количества заболевших спортсменов в группе, где использовался препарат Вобэнзим, по сравнению с контрольной группой спортсменов, не использовавших препарат. Количество пропущенных по болезни тренировок в группе спортсменов, использовавших Вобэнзим, было на 36 % меньше, чем в группе спортсменов, где препарат не использовался. При анализе интегрального показателя (уровень адаптации к физическим нагрузкам, уровень энергетического обеспечения и психоэмоционального состояния) у спортсменов, получавших Вобэнзим, отмечалась достоверная положительная динамика по сравнению со спортсменами, не использовавшими препарат. Применение препарата Вобэнзим способствовало более чем двукратному (2,3 раза) увеличению длительности сохранения спортивной формы.

Выводы. Результаты исследований показали, что включение препарата Вобэнзим в комплексную программу медико-биологического обеспечения спортсменов способствует нормализации функционирования иммунной системы в условиях максимального ее перенапряжения вследствие интенсивной спортивной деятельности, а также повышению спортивной работоспособности, снижению заболеваемости, скорейшему восстановлению спортсменов после перенесенных заболеваний, травм, физического и психо-эмоционального перенапряжения, предупреждению развития срыва адаптации.

Изучение электронейромиографических показателей при воздействии феракрила на спинной мозг у крыс

Г. З. Суфиянова, С. Г. Дерябин

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень

Целью работы была оценка влияния на спинной мозг гемостатика феракрила с помощью электронейромиографии и изучение возможности его применения в нейрохирургии.

Работа проведена на 30 здоровых бесплодных крысах — самцах, весом 180 – 220 г. Используемое оборудование: 4-канальный электронейромиограф Nicolet Viking Quest (США). Для изучения проведения эфферентного импульса по спинному мозгу использовалась методика моторных вызванных потенциалов (МВП). Исследуемым параметром являлся латентный период регистрируемых МВП с икроножной мышцы. Латентный период показывает время прохождения импульса по нервному волокну. Увеличение латентного периода свидетельствует о нарушении проведения нервного импульса. Использовали готовую лекарственную форму феракрила — 1 % водный раствор. Полученные данные обрабатывались с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel с использованием критерия Стьюдента.

Все животные были разделены на 3 группы: 1 контрольная и 2 опытные. Для оценки влияния феракрила на спинной мозг всем животным под наркозом проводилась срединная ламинэктомия L1. Контрольной группе крыс на обнаженный спинной мозг наносили 0,5 мл физиологического раствора, первой опытной группе — 0,5 мл 1 % раствора феракрила, второй группе осуществлялась перерезка спинного мозга. Далее проводилась электромиографическая оценка функции проводимости спинного мозга. У всех животных контрольной группы наблюдался двигательный ответ с икроножной мышцы в ответ на стимуляцию спинного мозга с латентным периодом $6,61 \pm 0,15$ мс. У опытной группы № 1 латентный период составил $6,87 \pm 0,11$. Различия между опытной группой № 1 и контролем статистически не достоверны $p > 0,05$. У всех животных опытной группы № 2 после перерезки спинного мозга МВП с икроножной мышцы зафиксировать не удалось, на электромиограмме наблюдалась изолиния, что свидетельствует о тотальном поражении спинного мозга.

Отсутствие достоверных различий между влиянием на спинной мозг физиологического раствора и гемостатика феракрила свидетельствует об отсутствии патологического влияния феракрила на нервную ткань спинного мозга. Это дает возможность использовать феракрил при нейрохирургических операциях.

Сравнение местных анестетиков по влиянию на развитие послеоперационных когнитивных нарушений у больных с опухолью головного мозга

Г. З. Суфианова, Ю. А. Рыбина

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития РФ, Тюмень

Цель. Исследование частоты развития когнитивных расстройств до операции и в послеоперационном периоде у больных с опухолями головного мозга в зависимости от вида анестетика.

Методы. Проведено 60 опросов (одного больного обследовали трижды — до операции, на 3-е сутки, на 7-е сутки после операции, $n = 60$), которым выполнялись операции по поводу опухолей головного мозга. Больных в зависимости от способа поддержания анестезии разделили на 2 группы: 1 группа — анестезия обеспечивалась изофлюраном, 2 группа — севофлюраном. Багараея психологических методик — шкала MMSE, тест рисования часов, тест «5 слов», тест Векслера (субтест шифровка, субтест недостающие детали), шкала Цунга, опросник Спилберга. Статистический анализ данных — критерий Стьюдента. Различия значимые при $p < 0,05$.

Результаты состояния когнитивных функций указывают на легкие и умеренные поражения подкорковых структур до операции и на 3-е сутки после операции. При повторном тестировании (тест рисования часов), на 7-е сутки после операции достоверно улучшились когнитивные функции у пациентов двух исследуемых групп ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой на 7-е сутки). Средние результаты выполнения теста MMSE демонстрируют легкое снижение качества когнитивных процессов (до операции и на 3-е сутки после операции — легкие когнитивные нарушения, на 7-е сутки нет нарушений когнитивных функций). Результаты теста 5 слов до операции и на 3-е, 7-е сутки после операции достоверно ниже $p < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Полученные результаты позволяют говорить о наличии легкого и умеренного когнитивного нарушения до операции и на 3-е сутки после операции в двух исследуемых группах. В сравниваемых группах в зависимости от способа поддержания анестезии отмечены более низкие значения при оценке: теста «рисования часов», теста «5 слов», теста Векслера — субтест шифровка, субтест недостающие детали и высокие по шкале Цунга, опроснику Спилберга в опытной группе (севофлюран), в отличие от контрольной группы. Средние результаты выполнения теста MMSE демонстрируют легкое снижение качества когнитивных функций при использовании изофлюрана и севофлюрана.

Внутрипеченочный синтез адеметионина при фармакотерапии лекарственных поражений печени в эксперименте

Д. С. Суханов¹, А. Ю. Петров²

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург

Цель. Экспериментальное изучение внутриклеточного уровня эндогенного адеметионина (SAM) при фармакологической коррекции ремаксолом, экзогенным адеметионином и реамберином лекарственного поражения печени.

Методы. У 30 беспородных крыс-самцов смоделировано хроническое поражение печени противотуберкулезными препаратами по методике Ю. И. Сливки (1989) путем введения изониазида 50 мг/кг подкожно + рифампицина 250 мг/кг внутривенно + пиразинамида 45 мг/кг внутривенно в течение 14 дней. Реамберин и ремаксол вводили в дозе 25 мл/кг, экзогенный SAM — в дозе 0,09 мг/100 г массы, растворенный в растворе Рингера эквивалентно (25 мл/кг). Интактные животные получали физиологический раствор в эквивалентных количествах. Все исследуемые вещества вводили один раз в сутки, ежедневно на протяжении 14 дней. Содержание SAM в печени крыс определяли по оригинальной методике, разработанной в Институте токсикологии, на хроматографе жидкостном Shimadzu LC-20 Prominence с диодно-матричным детектированием на колонке типа C18.

Результаты. В условиях хронического эксперимента (14-дневное отравление противотуберкулезными препаратами) ремаксол повышал уровень SAM как по сравнению с интактными (в 1,7 раза, $p < 0,01$), который составил $28,56 \pm 4,1$ мкг/г. Уровень эндогенного SAM на фоне введения ремаксолом превысил таковой у животных на фоне введения реамберина и экзогенного SAM на фоне противотуберкулезных препаратов (соответственно в 2,3 и 1,9 раза, $p < 0,01$). По влиянию на величину показателей, отражающих функциональное состояние печени, максимальный эффект достигнут при использовании ремаксолом, где индекс эффективности (ИЭ) составил +29,8%, несколько уступал ему реамберин (+26,8%); менее значительные результаты получены на фоне SAM — +19,4%, что в 1,4 — 1,5 раза ниже реамберина и ремаксолом. По средней суммарной величине ИЭ (функциональные и ферментные тесты) более эффективным оказалось действие ремаксолом (+33,1%), далее в порядке снижения — реамберина (+32,0%) и SAM (+23,7%).

Выводы. Улучшение лабораторных показателей и гистологической картины печени на фоне терапии ремаксолом говорит о важности янтарной кислоты, наряду с индукцией SAM, в гепатопротекторном эффекте препарата. Это подтверждается и гепатопротекторным эффектом реамберина, содержащего янтарную кислоту без метионина и не вызывающего индукцию эндогенного SAM.

Влияние полиморфизма гена SLCO1B1, кодирующего транспортер органических анионов, на активность креатинфосфокиназы в сыворотке на фоне применения аторвастатина у пациентов с гиперлипидемией

Д. А. Сычев¹, А. В. Грачев², А. В. Корж², Г. П. Князева²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва; ²Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития РФ, Москва; ²СМ-клиника, Москва

Цель. Оценить ассоциацию между носительством генотипов по аллельному варианту SLCO1B1*5 гена, кодирующего транспортер органических анионов, и активность креатинфосфокиназы (КФК) на фоне применения аторвастатина у пациентов с гиперлипидемией

Методы. В исследование включили 36 пациентов в возрасте 58 ± 12 лет, 17 мужчин и 19 женщин, с гиперлипидемиями Па и Пб типов по Фредриксону, которые принимали не менее 3 мес препараты аторвастатина различных производителей в дозе 10 мг/сутки. Все пациенты были генотипированы по аллельному варианту SLCO1B1*5 (c.521T > C, rs4149056) методом Real-Time PCR после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов крови. Активность КФК в сыворотке определяли унифицированным методом с использованием в качестве субстрата реакции креатина. Нормальным значением активности КФК считали менее 100 МЕ/л. Полученные значения активности КФК в подгруппах пациентов, в зависимости от выявленных генотипов, имели нормальное распределение (по результатам теста Колмогорова — Смирнова), поэтому статистическую значимость различий оценивали с помощью t -критерия. Для сравнения распределения нормальных и повышенных уровней активности КФК в подгруппах пациентов в зависимости от выявляемого генотипа, использовали точный критерий Фишера.

Результаты. По результатам генотипирования, пациенты были разделены на 2 подгруппы: «носители» аллеля С (генотипы СТ и СС) — 17 пациентов (47%) и «не носители» аллеля С (генотип ТТ) — 19 пациентов (53%). У «носителей» и «не носителей» аллеля С статистически значимых различий в активности КФК обнаружено не было: $121,3 \pm 76,7$ vs. $98,7 \pm 50,9$ МЕ/л, $p = 0,299$. Из 17 пациентов-«носителей» аллеля С, повышенная активность КФК (более 100 МЕ/л) была обнаружена у 11 пациентов. Из 19 пациентов «не носителей» аллеля С, повышенная активность КФК была обнаружена у 9 пациентов. Хотя повышенная активность КФК чаще наблюдалась у «носителей» аллеля С по сравнению с «не носителями» аллеля С (65% vs. 47%), статистически значимых различий выявлено не было: $p = 0,3351$. Ни у одного пациента не отмечалось клинических проявлений миопатии.

Выводы. Нами обнаружена лишь тенденция к тому, что у «носителей» С аллеля отмечается более высокие значения активности КФК, чаще наблюдается повышение ее активности на фоне применения аторвастатина, однако статистически значимых различий обнаружено не было. Полученный отрицательный результат может быть связан с небольшой величиной выборки с одной стороны, а также с тем, что пациенты получали минимальную дозу аторвастатина (10 мг/сутки).

Субъективная оценка действия плацебо больными невратенней

С. А. Сюняков, М. А. Реутова, А. А. Шабанова
ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Характеристика субъективной оценки (СО) больными с психогенными тревожно-астеническими расстройствами действия плацебо и ее связи с объективными параметрами состояния пациентов и эффективностью препарата.

Методы. Действие плацебо изучено в рандомизированном исследовании у 15 больных невратенней (F48.0 по МКБ-10) при однократном и длительном применении (14 дней) с использованием методик СО, ММПИ, ЛОБИ, клинических, психологических, психофизиологических и CGI.

Результаты. Установлена высокая СО действия однократной тестовой дозы плацебо-переносимости — $8,46 \pm 2,56$, желаниа продолжить прием препарата — $8,00 \pm 3,04$ по 11-тибальной шкале, при объективно выявляемых позитивных изменениях состояния у 40 % больных и их отсутствия у 60 %. При длительном применении отмечена тенденция к снижению СО переносимости ($7,93 \pm 2,73$) и желаниа продолжить прием ($4,13 \pm 7,19$). Выявлены статистически достоверные связи указанных показателей СО тестовой дозы плацебо с личностно-типологическими особенностями больных (пессимистичность, эмоциональная лабильность и др.) при отсутствии их корреляций со структурой психического состояния и объективными параметрами его терапевтической динамики. Показано, что терапевтическая эффективность плацебо у больных невратенней связана с активирующим компонентом его действия, определяющимся по СО тестовой дозы.

Выводы. СО действия однократной дозы плацебо детерминирована личностно-типологическими особенностями больных. Терапевтическая эффективность плацебо у больных невратенней связана с СО активирующего компонента действия препарата.

О взаимосвязи антиэкссудативного и мембраностабилизирующего эффектов гистохрома

О. С. Талалаева¹, С. А. Федорев², Н. П. Мищенко²

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул;

²Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Цель. Изучить взаимосвязь антиэкссудативного и мембраностабилизирующего эффектов гистохрома, отечественного препарата, проявившего в наших экспериментах выраженное противовоспалительное действие.

Методы. Острый воспалительный отек лапы крысы индуцировали введением под плантарный апоневроз раствора каррагинена. Мембраностабилизирующий эффект исследовали на модели осмотического гемолиза эритроцитов с применением растворов убывающих концентраций хлорида натрия с интервалом в 10 мосм/л. Гистохром двум группам крыс ($n = 16$) вводили подкожно в дозе 10 мг/кг в течение 12 дней. Контрольные животные ($n = 18$) получали эквивалентные количества воды.

Результаты. Уже через 60 мин после введения каррагинена объем конечности увеличился на $0,53 \pm 0,061 \text{ см}^3$ ($p < 0,001$). Через 4 ч после введения флогистика описываемый показатель, возрастая в 1,7 раза ($с 1,31 \pm 0,038$ до $2,39 \pm 0,037 \text{ см}^3$; $p < 0,001$), достигал максимальных значений. Превентивное введение гистохрома существенно подавляло формирование воспалительного отека конечности. Эффект достигал максимума уже через 1 час после инъекции каррагинена, когда противовоспалительная активность гистохрома составила 58,5 %. Антиэкссудативное действие препарата сохранялось на высоком уровне в течение 2 ч, а затем

несколько ослабевало к концу периода наблюдения. Параллельно гистохром существенно снижал процент гемолиза эритроцитов при концентрации солевых растворов от 180 мосм/л до 130 мосм/л (180 мосм/л: $с 4,1 \pm 0,64$ до $1,99 \pm 0,34$, $p < 0,05$; 170 мосм/л: $с 21,7 \pm 3,06$ до $5,2 \pm 0,89$, $p < 0,001$; 160 мосм/л: $с 38,1 \pm 5,69$ до $16,0 \pm 1,91$, $p < 0,02$; 150 мосм/л: $с 62,7 \pm 5,18$ до $35,3 \pm 2,94$, $p < 0,001$; 140 мосм/л: $с 77,4 \pm 2,96$ до $54,95 \pm 4,10$, $p < 0,001$; 130 мосм/л: $с 93,6 \pm 1,28$ до $83,2 \pm 1,28$, $p < 0,001$). Заметим, что выявленный антиэкссудативный эффект гистохрома сопоставим с действием ряда классических нестероидных противовоспалительных средств. Вероятно, активность препарата в период энергичного нарастания отека обусловлена его вмешательством в пусковые механизмы воспалительного процесса. По-видимому, определенное значение в ходе этого процесса имеет выявленный нами мембраностабилизирующий эффект гистохрома. Учитывая особенности фармакодинамики препарата, возникло предположение, что связующим звеном описанных эффектов является изменение метаболизм простагландинов.

Выводы. В экспериментах на крысах антиэкссудативный и мембраностабилизирующий эффекты гистохрома обеспечивают развитие противовоспалительного действия, сопоставимого с таковым у нестероидных противовоспалительных средств.

Имунофармакологические свойства ладастена в экспериментальной модели хронического стресса у мышей самцов C57Bl/6

А. В. Таллерова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В исследованиях последних лет установлено, что в результате хронического стресса, нарушения в звене клеточно-опосредованного иммунитета вносят значительный вклад в развитие депрессивного состояния и процессов нейродегенерации. В связи с этим целесообразно рассматривать в качестве мишени фармакологической коррекции при стрессе регуляцию субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток. Противоастенический препарат ладастен обладает поликомпонентным спектром фармакологической активности, сочетающим психо- и иммунофармакологическую активности. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ладастена на субпопуляционный состав Т-лимфоцитов на модели хронического зоосоциального стресса у мышей C57Bl/6.

Самцов помещали в клетки, разделенные пополам прозрачной перегородкой с отверстиями, по одной мыши на отсек. Ежедневно в течение 10 мин проводили межсамцовые конфронтации. В ходе 25-дневного стресса были получены особи, ежедневно терпящие поражения. Начиная с 26-го дня стрессированных животных делили на две группы и, в течение 5 дней после стресса, одной группе вводили в/б физ. раствор, другой ладастен (30 мг/кг, в/б). Через сутки после последней инъекции проводили анализ субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток животных. Исследование процентного содержания Т-лимфоцитов крови, селезенки и тимуса мышей проводили на проточном лазерном цитометре EPICS XL4color (BeckmanCoulter) окрашиванием антителами к молекулам CD3-FITC/CD4-PE/CD8-PerCy5. Результаты выражали в процентах клеток, несущих данный маркер.

Хроническое стрессирование мышей приводило к достоверному снижению содержания популяции $CD_4^+ CD_8^+$ в тимусе на 7 %, в селезенке популяции CD_4^+ лимфоцитов на 38 %, значимое уменьшения содержания на 46 % CD_4^+ Т-хелперов и на 21 % CD_8^+ Т-цитотоксических клеток. При этом выявлен сдвиг баланса CD_4^+ / CD_8^+ в сторону CD_8^+ клеток. В крови достоверное снижение содержания на 18 % выявлено для CD_3^+ клеток, с сохранением соотношения CD_4^+ / CD_8^+ . Введение ладастена значимо снижало индуцированные стрессом нарушения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов тимуса и селезенки и предупреждало развитие дисбаланса Т-клеточных субпопуляций. В группах животных, получивших ладастен, процентное содержание Т-лимфоцитов соответствовало таковому у контрольных животных.

Полученные результаты подтверждают развитие иммунного дисбаланса при хроническом стрессе и определяют перспективы

разработки ладастена в качестве средства иммунофармакологической коррекции при стрессе.

Синтезирован димерный дипептидный миметик 1-й петли нейротрофина BDNF, обладающий нейропротективной и лишенный антидепрессивной активности

А. В. Тарасюк, П. Ю. Поварнина, И. О. Логвинов

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН на основе фрагмента β-изгиба 4-й петли BDNF - Asp93-Ser94-Lys95-Lys96- были созданы дипептидные миметики: мономерный — амид N-моносулцинил-L-серил-L-лизина (ГСБ-104) и димерный — гексаметилендиамид бис-(N-моносулцинил-L-серил-L-лизина) (ГСБ-106). Миметик ГСБ-104 ухудшал выживаемость нейронов, а димерный миметик ГСБ-106 обладал нейропротективной активностью *in vitro* в концентрациях 10^{-6} – 10^{-8} М. В экспериментах *in vivo* ГСБ-106 проявлял антидепрессивную активность при внутрибрюшинном введении в дозах 0,1 – 1 мг/кг. Целью данной работы являлись синтез и исследование биологической активности миметиков 1-й петли BDNF.

Методы. Эти соединения были синтезированы классическими методами пептидного синтеза в растворе и получили лабораторные шифры ГСБ-207 (HO-Suc-Met-Ser-NH₂) и ГСБ-214 ([HO-Suc-Met-Ser-NH-(CH₂)₇/2-]₂). Нейропротективные свойства синтезированных соединений определяли на культуре клеток линии HT-22 в условиях окислительного стресса. Антидепрессивную активность определяли в оригинальном тесте Порсолта на крысах в дозах 0,1 и 1 мг/кг внутрибрюшинно.

Результаты. Мономерный дипептид ГСБ-207 был синтезирован из метилового эфира серина и п-нитрофенилового эфира Вос-метионина с последующим аммонолизом, удалением защитной группы с помощью трифторуксусной кислоты и ацилированием янтарным ангидридом с общим выходом 21 %. Димерный дипептид ГСБ-214 был синтезирован азидным методом из метилового эфира Вос-метионилсерина превращением последнего в гидразид, затем в азид с последующей конденсацией азида с гептаметилендиамином. После удаления Вос-защиты проводили ацилирование полученного гептаметилендиамида бис(метионилсерина) янтарным ангидридом. Соединение ГСБ-214 было получено с общим выходом 46 %. В результате экспериментов *in vitro* было обнаружено, что мономерный миметик ГСБ-207 неактивен в концентрациях 10^{-5} – 10^{-8} М. Димерный миметик ГСБ-214 проявлял нейропротективную активность в концентрациях 10^{-6} – 10^{-8} М. Исследования ГСБ-207 и ГСБ-214 *in vivo* показали отсутствие антидепрессивной активности у этих соединений в интервале доз 0,1 – 10 мг/кг внутрибрюшинно.

Выводы. Синтезированы новые миметики нейротрофина BDNF на основе его 1-й петли. Для димерного миметика ГСБ-214 была показана нейропротективная активность и, в отличие от миметика 4-й петли — отсутствие антидепрессивной активности. Полученные результаты позволяют предположить, что антидепрессивная активность BDNF связана с его 4-й петлей. Работа подержана грантом РФФИ № 12-04-01225-а.

Соотношение субъективной оценки больными действия афобазола, ладастена и плацебо с параметрами психофизиологического состояния

Е. С. Телешова, М. А. Реутова, М. В. Метлина

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучение соотношения субъективной оценки больными с тревожно-астеническими расстройствами действия ладастена, афобазола и плацебо и параметров психофизиологического состояния.

Методы. Использовались методика субъективной оценки действия препаратов и компьютеризированная методика оценки психофизиологического состояния с регистрацией параметров реакции на движущийся объект, реакции выбора, объема, распределения и устойчивости внимания, объема кратковременной зрительной памяти и интегрального показателя операторской дея-

тельности, статистические методы (критерий Уилкоксона, Манна – Уитни, Стьюдента, корреляционный анализ).

Результаты. Установлены взаимосвязи основных показателей субъективной оценки больными действия тестовой дозы афобазола с исходными показателями психофизиологического состояния: устойчивостью внимания, временем простой двигательной реакции процентом ошибок в реакции выбора. Также выявлены корреляции с динамикой показателей психофизиологического состояния при терапевтическом применении афобазола: с изменением времени простой зрительно-моторной реакции, реакции выбора и реакции на движущийся объект. При анализе соотношений субъективной оценки больными действия тестовой дозы ладастена и фоновыми параметрами психофизиологического состояния определены корреляции с показателями распределения, устойчивости и объема внимания. Выявлены корреляции успокаивающего действия тестовой дозы ладастена с терапевтическими изменениями психофизиологического состояния больных: времени и доли ошибок в реакции выбора, интегральным показателем успешности операторской деятельности. Субъективная оценка действия плацебо практически не связана с психофизиологическим состоянием больных, за исключением установленной корреляции показателей оценки больными активирующего действия с простой зрительно-моторной реакции.

Выводы. Субъективная оценка действия однократных доз афобазола и ладастена, в отличие от плацебо, обнаруживает достоверные связи с психофизиологическими параметрами, что свидетельствует о значительном вкладе в ее формирование объективных фармакологических свойств препаратов.

Региональная вариабельность структуры возбудителей внебольничной пневмонии у детей городов Алматы и Семей и их чувствительность к антибиотикам

У. М. Тилекеева¹, А. А. Жанпейсова¹, Б. А. Ералиева²

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек;

²Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы

Цель работы. Изучить микробный пейзаж, частоту встречаемости возбудителей внебольничной пневмонии у детей и их чувствительности к антибиотикам в зависимости от региона.

Материал и методы исследования. 676 больных детей внебольничной пневмонией. Микробиологические методы — диффузии в агар и серийных разведений.

Результаты. Изучение соотношения возбудителей, наиболее часто вызывающих внебольничную пневмонию у детей в городах Семей и Алматы выявила следующее разнообразие микробной микрофлоры — наиболее частым (59,1 ± 3,8 %) этиологическим фактором внебольничной пневмонии у детей г. Семей является *Streptococcus pyogenes*, следующую позицию занимает — *Streptococcus pneumoniae* (29,3 ± 2,2 %). Микробный пейзаж возбудителя аналогичной патологии г. Алматы представлен иначе, на первом месте стоит *Streptococcus pneumoniae* — 54,3 ± 2,2 %, а *Streptococcus pyogenes* — 14,7 ± 0,6.

Чувствительность возбудителей к антибактериальным средствам распределилась следующим образом. В г. Семей большинство штаммов *Streptococcus pyogenes* и пневмококков обладают устойчивостью ко всем назначенным пенициллинам.

Ампициллин активен в отношении: пневмококка (16,2 ± 1,4), *Streptococcus pyogenes* (21,1 ± 2,1), *Haemophilus influenzae* (9,2 ± 0,7). Такая же низкая активность зафиксирована и в отношении моракселлы, микоплазмы, протей и цитобактера. В отношении стафилококка активность препарата не установлена. Помимо этого, в Семейском регионе присутствуют макролидорезистентные (к эритромицину) стрептококки с чувствительностью к нему 5,3 ± 0,8.

В г. Алматы в отличие от г. Семей зарегистрирована чувствительность стрептококков, клебсиеллы и моракселлы к ампициллину, 49,7 ± 5,3 кроме того, стрептококки чувствительны к эритромицину.

Выводы. Таким образом, установлены региональные различия в видах микроорганизмов, наиболее часто вызывающих внеболь-

ничную пневмонию у детей и их чувствительности к антибактериальным средствам между г. Семей и г. Алматы. Это должно учитываться при разработке схем антибактериальной терапии для повышения ее эффективности.

Изучение экспрессии рецепторов эстрадиола α и β в мононуклеарной фракции клеток периферической крови у женщин с полипами эндометрия

Д. А. Тихонов, К. А. Мартиросян, Т. Н. Ивановская, Е. Н. Карева, В. Г. Бреусенко, Г. М. Савельева

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Цель. Проведение сравнительного анализа экспрессии ядерных рецепторов эстрадиола (α и β) в мононуклеарной фракции клеток (МНФК) периферической крови у пациенток постменопаузального возраста с полипами эндометрия.

Методы. В исследование вошли 20 женщин в постменопаузе, средний возраст 63 ± 9 , из них у 10 пациенток полипы эндометрия, у 10 — без патологий эндометрия. Выделение МНФК проводили в градиенте плотности фиколла (плотность 1,077, ПанЭко), мРНК выделяли с помощью набора «Рибо-преп» (AmpliSens), реакцию обратной транскрипции для получения кДНК проводили с помощью набора «Реверта-Л» (AmpliSens). Прайммеры для полимеразной цепной реакции в реальном времени — GAPDH, ER-alpha, ER-beta (Синтол). Реакцию PCR-RT проводили с «Реакционной смесью 2,5x для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» (Синтол) на приборе iCycler iQ real-time PCR (BioRad, Германия). Для оценки числа копий мРНК применялся ДС-метод относительного определения количества по формуле $(1/2)^{\Delta Ct}$. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета GraphPad Prism 5.

Результаты. Уровень экспрессии гена ER- α в группе с полипами выше в 530 раз по сравнению с группой сравнения ($p = 0,012$), при этом соотношение мРНК ER- α /ER- β в МНФК при полипах эндометрия составило 373, а у женщин с нормальным эндометрием — 0,282.

Выводы. Ведущая роль в этиопатогенезе полипов эндометрия у пациенток постменопаузального возраста, по-видимому, принадлежит α типу ядерных рецепторов эстрадиола.

Изучение влияния полимерной матрицы Soluplus на растворимость антипсихотического вещества дилепта

Н. В. Тихонова, К. В. Алексеев, Е. В. Блынская

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить влияние полимерной матрицы Soluplus на растворимость субстанции дилепт в воде.

Методы. Условия проведения теста «растворение»: среда — вода очищенная (500 мл), прибор — лопастная мешалка (скорость вращения лопастей 50 об/мин), длительность теста 45 мин. Метод количественного определения — УФ-спектрофотометрия. Размер частиц определялся электронной микроскопией.

Результаты. В качестве объектов исследования использовались: субстанция дилепта (средний размер частиц 65 ± 35 мкм, масса навески 30 мг), микронизированная субстанция дилепта (средний размер частиц $35 \pm 0,32$ мкм) в количестве 30 мг, твердая дисперсия дилепта в полимерной матрице (10 % дилепта в составе, масса навески 330 мг) и физическая смесь дилепта и Soluplus® (10 % дилепта в составе, масса навески 330 мг). Приготовление экструдата: дилепт и Soluplus® (поливинилкапролактан — поливинил ацетат — полиэтиленгликолиевый сополимер, BASF, Германия) экструдировали при температуре 180 °С. Экструдат измельчали до получения порошка с размером частиц 250–300 мкм. Количество дилепта, перешедшего в среду растворения, составило: субстанция — 20,34 %, микронизированная субстанция — 51,3 %, физическая смесь — 50,8 %, ТД — 100 %.

Выводы. Микронизация дилепта и получение физической смеси приводит к увеличению растворимости в два раза. Включе-

ние дилепта в полимерную матрицу Soluplus повысило растворимость в 5 раз, что может быть использовано с целью повышения фармацевтической доступности.

Методологические основы терапевтического лекарственного мониторинга ивабрадина

Б. Е. Толкачев, Л. А. Смирнова, О. В. Магницкая, А. Ф. Рябуха, Е. А. Сучков, К. А. Кузнецов, А. А. Ефимова

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

Целью данной работы являлась разработка оптимальных условий количественного определения ивабрадина — ингибитора I β -каналов синусового узла — в плазме крови человека методом ВЭЖХ, применимым для расчёта D-оптимальных моментов взятия биопроб при проведении терапевтического лекарственного мониторинга, а также фенотипирования активности изофермента CYP3A4 на основе расчёта соотношения количества неизменённого препарата и его N-деметилизованного метаболита.

В работе использовался стандарт ивабрадина гидрохлорида (Servier, Франция), рабочие растворы стандарта в диапазоне концентраций от 5 до 500 нг/мл, а также образцы донорской плазмы крови. Пробоподготовка биологических образцов проводилась с использованием жидкостно-жидкостной экстракции ацетонитрилом. Количественное определение проводилось на хроматографе Shimadzu с флуоресцентным детектором (Япония) на колонке Kromasil LC-18, при длине волны экстинкции 283 нм и длине волны эмиссии 328 нм. В качестве мобильной фазы использовались смесь ацетонитрила (УФ 210 нм, Россия) и 0,05 М раствора однозамещённой калиевой соли орто-фосфорной кислоты.

Для оптимизации количественного определения изменяли показатели мобильной фазы: рН буферной системы, соотношение органической и водной составляющей мобильной фазы, а также температуру анализа. Критерием оптимизации метода были выбраны площадь хроматографического пика и время удерживания. В результате анализа проведённых определений установлено, что оптимальными условиями являются рН 4,6 соотношение компонентов мобильной фазы 22/78. Температура анализа на его результат не повлияла. В связи с тем, что в дальнейшем предполагается определение ивабрадина в биологических пробах, требуется, чтобы время удерживания находилось в диапазоне от 5 до 10 мин, и в то же время позволяло избежать интерференции с эндогенными компонентами биологической матрицы. Это обусловлено необходимостью достижения приемлемой селективности и сокращения суммарного времени анализа. При построении калибровочной кривой и анализе статистических показателей установлено, что предел обнаружения ивабрадина составляет 5 нг/мл ($CV < 20\%$), коэффициент регрессии для определяемого диапазона концентраций препарата равен 0,995.

Таким образом, проведена оптимизация метода количественного ВЭЖХ-определения ивабрадина в биологических пробах, что позволит на основании D-оптимального критерия достоверно определить наиболее информативные моменты взятия проб, тем самым, сократив их количество и повысив комплаентность пациентов.

Применение метода газожидкостной хроматографии в анализе остаточных органических растворителей в субстанции кемантана

А. В. Толкачева, Л. Н. Грушевская, Л. М. Гаева, М. Е. Дуденкова, Н. И. Авдюкина, Б. М. Пятин, В. И. Прокофьева, Р. Ф. Большакова, Н. М. Зайцева, М. И. Устинова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Разработка условий хроматографического разделения и разработка методики определения остаточных органических растворителей в субстанции кемантана

Методы. Исследование проводилось на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором (Varian GC-450), авто-

сэмплером (CombiPAL) с устройством для парофазного ввода пробы. Газ-носитель — азот. Объекты исследования — образцы субстанции кемантана, стандарты для газовой хроматографии (четырёххлористый углерод, хлороформ).

Результаты. Разработаны условия хроматографического разделения исследуемых органических растворителей: кварцевая капиллярная колонка длиной 60 м и внутренним диаметром 0,32 мм с нанесенной неподвижной фазой: 6 % — цианопропилифенил — 94 % — диметилполисилоксан (толщина слоя 1,8 мкм), температура испарителя — 180 °С, температура детектора — 200 °С, скорость потока газа-носителя — 1,5 мл/мин. Оптимальное разделение хлороформа и четыреххлористого углерода достигнуто при использовании программированного (градиентного) повышения температуры термостата: от 40 до 160 °С. Растворитель при подготовке проб — смесь диметилсульфоксида и воды (1:1), температура инкубационной бани — 80 °С, время инкубации — 30 мин, температура шприца — 85 °С, объем вводимой пробы — 500 мкл. Выбранные условия позволили разделить предполагаемые в субстанции кемантана остаточные органические растворители (хлороформ и четыреххлористый углерод). Времена удерживания хлороформа составляло 12,95 мин, четыреххлористого углерода — 13,49 мин. Линейная зависимость площади пика от концентрации растворов хлороформа — от 0,005 до 0,2 мг/мл, четыреххлористого углерода — от 0,0004 мг/мл до 0,08 мг/мл. Предел обнаружения четыреххлористого углерода — 0,0004 мг/мл, хлороформа — 0,0004 мг/мл. С помощью разработанной методики в образцах субстанции кемантана были обнаружены четыреххлористый углерод и хлороформ в содержании, не превышающем предельно допустимые значения для остаточных растворителей 1 и 2 класса токсичности (4 и 60 ppm соответственно).

Выводы. Разработана методика определения остаточных органических растворителей в субстанции кемантана, позволяющая обнаружить в образцах хлороформ и четыреххлористый углерод, используемые в процессе синтеза субстанции. Указанные остаточные растворители были обнаружены в субстанции, однако их содержание не превышало предельно допустимых значений.

Влияние афобазола на потенциалы действия в первичных периферических афферентных нейронах морской свинки при аппликациях серотонина

Ю. А. Толкунов, Ю. Д. Игнатов

Институт фармакологии им. А. В. Валдымана
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Цель. Изучение модулирующего влияния афобазола — оригинального анксиолитика, разработанного и внедренного в медицинскую практику в Научно-исследовательском институте фармакологии им. В. В. Закусова РАМН под руководством академика РАН и РАМН С. Б. Середина на потенциалы действия (ПД) в первичных афферентных нейронах периферических ганглиев морской свинки. Потенциалы действия в первичных афферентных нейронах вызывались с помощью серотонина, выделяющегося в обычных условиях из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки в ответ на различные воздействия из полости кишки.

Методы. Регистрация мембранного потенциала в первичных афферентных нейронах межмышечных ганглиев на препарате начального отдела тонкой кишки, который предварительно окрашивался метиленовым синим для визуальной идентификации ганглиев и нейронов. В опытах применяли серотонин (5-гидрокситриптамин) фирмы «Sigma».

Результаты. ПД в первичных афферентных нейронах возникают при действии серотонина в концентрации $1 \cdot 10^{-11}$ моль/л, однако они являются монофазными. При применении серотонина в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л возникают многокомпонентные ПД с длительным генераторным потенциалом и длительной следовой гиперполяризацией. Эти результаты показывают, что клеточные серотонинергические рецепторы, связанные с воротными механизмами различных ионных каналов имеют разную чувствительность к действию медиатора. В связи с тем, что возможное модулирующее влияние афобазола могло касаться каждого из этих механизмов, в опытах применяли серотонин в концентрации

$1 \cdot 10^{-7}$ моль/л. Под влиянием афобазола, начиная с концентрации $1 \cdot 10^{-10}$ моль/л, происходит прогрессивное уменьшение амплитуды регистрируемых ПД, вызываемых действием серотонина. Наиболее устойчивое уменьшение амплитуды ПД происходит под влиянием афобазола около $1 \cdot 10^{-8}$ моль/. При более высоких концентрациях возрастает время действия афобазола, так как увеличивается время отмывания препарата. После введения афобазола в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л и его отмывания эффект подавления ПД поддерживается длительное время (несколько минут). Однако на этом фоне, после некоторого периода отмывания, повторное применение афобазола в этой же концентрации вызывает резкое облегчение развития ПД и их амплитуда стремится к достижению максимальных значений.

Выводы. Под влиянием афобазола может происходить модуляция амплитуды ПД в первичных периферических афферентных нейронах, которая состоит в ее уменьшении или кратковременном повышении на фоне снижения возбудимости.

Лабораторные показания к назначению иммунофармакотерапии

А. А. Тотолян

Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Л. Пастера, Санкт-Петербург

Иммунокорректирующие препараты занимают важное место в комплексной терапии большинства хронических заболеваний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитными состояниями. В настоящее время назначение большинства препаратов производится только по клиническим показаниям, среди которых основными являются гнойно-воспалительные заболевания кожи и слизистых, онкологические и аллергические заболевания, инфекции передающиеся половым путем вирусной, бактериальной и грибковой природы. Сходство клинических показаний к назначению разных групп иммуномодуляторов, необходимость рационального назначения этих препаратов, разнообразие иммунологических эффектов на уровне целостного организма *in vivo* и отсутствие 100 %-ной эффективности при клиническом применении какого-либо из иммуномодуляторов делают необходимой разработку лабораторных иммунологических показаний к назначению препаратов этого ряда. В докладе представлены результаты многолетнего опыта применения синтетических и рекомбинантных препаратов для системной и местной иммунотерапии вторичных иммунодефицитных состояний, обсуждаются подходы к рациональному назначению иммунокорректирующих препаратов. Предложен алгоритм определения и апробации лабораторных иммунологических показаний к назначению конкретного иммуномодулятора при конкретном заболевании, включающий: определение клинической эффективности применения препарата, определение общей клинико-иммунологической эффективности препарата, изучение основного механизма иммунокорректирующего эффекта, определение иммунологических показаний к назначению препарата, апробацию возможности использования определенных показаний. Установлено, что иммунологические показания к назначению иммуномодулятора: имеют особенности при терапии разных заболеваний одним и тем же препаратом; определяются для конкретного препарата и конкретного заболевания; зависят от способа введения препарата (выбор биологического материала и определяемых показателей); зависят от фазы воспаления; могут иметь значения в пределах нормы. Показано, что клиническая норма в сочетании с иммунологической нормой может быть противопоказанием к назначению иммуномодулятора, а положительная динамика клинических показателей не всегда совпадает с положительной динамикой иммунологических показателей.

Влияние шунгита на физико-химические показатели воды

А. М. Тремасова

ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», Казань

Цель. Оценка качества воды при применении шунгита.

Методы. Для исследования использовалась артезианская водопроводная вода и сточные воды из очистительных сооружений

г. Казани. Физико-химический анализ воды проводили согласно СанПиН 1074 – 01. Определение содержания тяжелых металлов в воде проводилось атомно-абсорбционным методом на ААС Perken Elmer «АAnalyst 200» по ГОСТ 30178–96. Пробоподготовки проводили согласно ГОСТ 26929–94. Содержание ртути определяли методом типа «холодного пара» на анализаторе «Юлия-5К» по ГОСТ 51212–98, мышьяк — коллометрическим методом по ГОСТ 26930–86.

Результаты. Установлено, что артезианская вода соответствует требованиям нормы по всем исследованным показателям, ее можно без ограничений использовать для питьевой цели. После фильтрации и отстаивания образцов проб воды в слое шунгита, органолептические показатели (вкус, запах, цветность, мутность) еще значительно улучшились, особенно по цветности на 87,6 %, мутность — на 77 %. Жесткость, содержание кальция, магния, остаточной активности хлора, нитратов, показателя общей минерализации не изменились, были в пределах нормы. Величина щелочности, хлоридов, нитритов, рН, фторидов и перманганатной окисляемости имели тенденцию к снижению на 3,0 – 15,0 % в зависимости от показателя. По микробиологическим показателям вода соответствует нормативным требованиям. До обработки сточная вода по всем показателям не соответствовала существующим требованиям. На 10-е сутки фильтрации и отстаивания по всем изучаемым показателям происходили позитивные сдвиги. Например, запах становился слабым, рН — ближе к нейтральной, показатели цветности уменьшились в 2, мутность — в 7, окраски — в 12, перманганатной окисляемости — в 13, хлоридов — в 2, сульфатов — в 5, нитратов — в 9, нитритов — в 2, ионов аммония — в 15, общей щелочности — в 2,2, фосфатов — в 2 раза, показатель бихроматной окисляемости (БПК5) уменьшился в 16 раз, стабильность возросла в 1,7 раза, что свидетельствует о значительных сдвигах в очистке сточных вод.

Выводы. 1. Шунгит оказывает положительное влияние на физико-химические показатели и качество водопроводной воды. 2. Отстаивание сточной воды в слое шунгита способствует стабилизации исследуемых показателей на уровне допустимых норм.

Применение мексидола в лечение последствий спинальной травмы

Р. Ф. Тумакаев, Ф. В. Баширов, Р. С. Гареев

*ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;
ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань*

Цель. Поиск новых, более эффективных методов лечения с применением препаратов антиоксидантного действия для ведения в постоперационном периоде спинальных больных с неврологическим дефицитом.

Методы. Нами разработана блокада, которую проводят путем периневрально-корешкового паравертебрального введения смеси, состоящей из 15 мл 1 % раствора новокаина, 15 мл раствора мексидола, содержащего 750 мг мексидола, и 10 мл 0,5 % раствора новокаина. Предлагаемую блокаду, осуществляется следующим образом: длинную иглу с ограничителем на выбранном уровне позвоночника, на расстоянии около 3 см от острого отростка, проводят перпендикулярно до упора в поперечный отросток или в ребро. После упора в кость ограничитель устанавливается на расстоянии примерно двух сантиметров от кожи. Игла оттягивается на сантиметр и отклоняется на 30 – 35° по отношению к сагитальной плоскости и продвигается вглубь, до соприкосновения ограничителя с кожей. После чего вводится указанная смесь. Таким образом, два действующих вещества одновременно вводятся к симпатическому стволу и спинномозговому нервам.

Результаты. Известно, что в патологически изменённом органе уменьшается микроциркуляция, а это снижает возможность достижения оптимальной концентрации вводимого препарата в тканях этого органа. Напротив, установлено увеличение плотности сети функционирующих микрососудов в органах после регионарных блокад и уменьшение линейной скорости кровотока — в этих условиях увеличивается массоперенос из сосудов в ткани. Таким образом, блокады крупных рефлексогенных зон можно использовать для направленного транспорта различных препаратов.

Запатентованный нами способ лечения осложнённой спинальной травмой и заболеваний, сопровождающейся гипоксией и ишемией тканей организма (патент РФ № 2408395), включает проведение регионарной блокады с анестетиком и препаратом антиоксидантного действия мексидол, в выбранных концентрациях. Предлагаемая смесь имеет значительные преимущества перед другими средствами, ввиду способности препарата антиоксидантного действия обладающего антигипоксическим и мембраностабилизирующим действием улучшать и стабилизировать метаболизм и кровоснабжение спинного мозга, повышать его устойчивость к травматическому воздействию, активируя и улучшая энергетический обмен в клетке.

Выводы. Положительный эффект обусловлен оптимальной концентрацией лекарственного препарата антиоксидантного действия, используемого в смеси с анестетиком, вводимого в ткани патологически изменённого органа, при применении регионарной блокады.

Перспективность использования афобазола в лечение осложнённой спинальной травмы

Р. Ф. Тумакаев, Ф. В. Баширов, С. Б. Середенин

*ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;
ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань*

Цель. Изучение влияния препарата афобазола на функциональное состояние нейромоторного аппарата крысы при позвоночно-спинальной травме.

Методы. Для проведения экспериментальной части исследования были использованы беспородные белые крысы, обоих полов, весом 200 ± 20 г, возрастом 12 – 18 мес. Стандартную открытую позвоночно-спинномозговую травму наносили 10-граммовым грузом с плоским наконечником 2 мм в диаметре, который сбрасывали с высоты 50 мм в стеклянной трубке на неповреждённую твёрдую мозговую оболочку спинного мозга на уровне ламинэктомированного позвонка. Контролем нанесения повреждения являлось мышечное сокращение в нижних конечностях и визуализация очага ушиба спинного мозга. Наркоз ксилетом инъекционным 0,05 – 0,10 мл/кг. В эксперименте было использовано 120 животных разделённых на три группы. В 1-й группе использовалось введение 2 мл 0,5 % раствора новокаина паравертебрально на уровне поражённого сегмента спинного мозга через 8 ч после спинальной травмы. Во 2-й группе, также через 8 ч вводили афобазол в концентрации 5 мг/кг, субстанция препарата разводилась в 2 мл 0,5 % раствора новокаина. В 3-й введение афобазола начиналось через 24 ч после травмы. Введение смеси проводили паравертебрально на уровне поражённого сегмента спинного мозга в течение 10 дней.

Результаты. Морфологическое изучение гистологических препаратов травмированного спинного мозга в первой группе указывало на то, что повреждение тканей не ограничивалось только областью воздействия травмирующего агента, а захватывала первично интактные участки (выше и ниже травмы) приводя к образованию более обширного повреждения. В группах применения афобазола выше указанных изменений мы не наблюдали. После травмы во всех группах наблюдалось задержка мочеиспускания, два раза в сутки нами выполнялся ручной массаж мочевого пузыря через брюшную стенку. В группах с афобазолом необходимость в процедуре возникала лишь первые трое суток, а в первой группе процедуру необходимо было выполнять до формирования автоматизма мочевого пузыря. В первой группе за всё время наблюдения развившееся после травмы задняя парапарезия оставалась без динамики, животные адинамичны, отказ от еды. В группах с афобазолом наблюдали регресс неврологического дефицита, отмечено повышение двигательной активности в обеих группах.

Выводы. Препарат афобазол восстанавливает возбудимость и деятельность рефлекторных центров спинного мозга, причём эффективность восстановления функций спинного мозга сохраняется до суток после получения тяжёлой спинальной травмы.

Антиаритмические и цереброваскулярные эффекты гемисукцината

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина

А. И. Турилова, А. А. Горбунов,

Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Мексидол широко применяется в неврологической практике у больных с нарушениями мозгового кровообращения. Препарат обладает и антиаритмической активностью. Показано, что производное 3-гидроксипиридина — гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина обладает антигипоксическими свойствами, однако, отсутствуют сведения о влиянии соединения на мозговое кровообращение и деятельность сердца. Целью исследования явилось изучение антиаритмических и цереброваскулярных свойств гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина.

Методы. Острую токсичность соединения LD₅₀ оценивали на бодрствующих нелинейных крысах-самцах при внутривенном введении. Аритмию вызвали высокими дозами хлорида кальция (250–350 мг/кг 10 % раствора внутривенно). ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении каждые 5 мин в течение 30 мин. Антиаритмический эффект оценивали по уменьшению случаев летальной фибрилляции желудочков. О терапевтической широте соединения судили по величине антиаритмического индекса (АИ) представляющего собой отношение летальной дозы LD₅₀ к эффективной — ED₅₀. Регистрацию мозгового кровотока проводили в общей сонной артерии после перевязки наружной сонной артерии с помощью ультразвукового флоуметра фирмы Transonic System Inc. (США). Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы ВЮРАК (США), соединенным с персональным компьютером.

Результаты. Опыты показали, что LD₅₀ гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина составляет 320,0 (301,2–338,8) мг/кг. ED₅₀ составляет 25,0 (16,4–33,4) мг/кг. АИ соединения равно –13. Терапевтическая широта препарата сравнения лидокаина составляет 4,6. Следовательно, по терапевтической широте гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина превосходит препарат сравнения лидокаин в 3 раза. Изучение влияния гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (200 мг/кг) на кровотоки во внутренней сонной артерии интактных крыс показало, что вещество увеличивает приток крови в мозг в среднем на 25 % ($p < 0,05$). Эффект препарата развивается к 20–40-й минуте и сохраняется на протяжении 60–80 мин. Уровень артериального давления при этом практически не меняется. Здесь следует подчеркнуть, что мексидол, в отличие от гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина не оказывает влияние на кровоснабжение мозга интактных животных.

Выводы. Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина обладает антиаритмической активностью. Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина увеличивает мозговой кровоток у интактных крыс.

Изучение прогностических возможностей полуэмпирических и QSPR моделей оценки свойств больших молекул

В. В. Туровцев¹, Ю. Д. Орлов²

¹ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тверь;

²Тверской государственный университет, Тверь

Цель. Улучшить прогностические возможности методов оценки свойств больших молекул: проанализировать методы расчета свойств больших молекул с точки зрения квантовой механики; выявить основные методические ошибки; предложить процедуры компенсации ошибок.

Методы. Основные положения квантовой механики и квантовой химии: теория функционала плотности; теорема Хоэнберга–Кона; голографическая теорема; квантовая теория атомов в молекуле (QTAIM).

Результаты. Выявлено 5 методических ошибок расчетных методов прогнозирования свойств: 1) учет внешних степеней свобо-

ды в качестве внутренних; 2) отнесение дескриптору строение ядерных характеристик; 3) одинаковые вклады формально одинаковых групп; 4) описание коллективного явления посредством параметра индивидуального соединения; 5) включение малых молекул в обучающие множества.

Выводы. Количественные корреляции строение – свойство и полуэмпирические модели содержат методические ошибки, относящиеся к дескриптору строение и методические ошибки, связанных с дескриптором свойство. Их выявление и возможность исключения из расчетных процедур должно существенно повысить прогностические возможности современных моделей расчета свойств биологически активных веществ, белков и пептидов.

Способы коррекции вегетативного дисбаланса в комплексной терапии гипертонической болезни

О. Б. Турухина, И. В. Тарасова, В. В. Удут

ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель. Оценить возможность коррекции вегетативного дисбаланса с помощью анксиолитиков в комплексной терапии гипертонической болезни.

Методы. В исследование включили 42 пациента с артериальной гипертонией (АГ), имеющих синдром вегетативной дистонии-СВД (имеющие более 15 баллов по вегетативной анкете). Пациенты разделены на 2 группы, в первой группе антигипертензивная терапия дополнена гидроксизин (атаракс, ЮСБ Фарма Спектор, Бельгия, Брейн-Л, Аллеу) 50 мг/сут, во второй — афобазол (морфолиноэтилтиотоксбензимидазола дигидрохлорид, Щелковский Витаминный Завод ОАО) 30 мг/сут. Проводились: общеклиническое обследование; анкетно-опросные методы (Шкала самооценки Ч. Д. Спилберга с определением уровня ситуационной и личностной тревожности, шкала тревоги Гамильтона, госпитальная шкала тревоги и депрессии и вегетативная анкета А. М. Вейна). Оценивались: вариабельность ритма сердца (ВРС) с изучением вегетативного обеспечения деятельности в ходе активной ортопробы. Оценка изучаемых параметров проводилась до и через 2 и 4 недели приема препаратов.

Результаты. К окончанию 4 недели приема анксиолитиков в составе комплексной терапии ГБ у пациентов обеих групп выявили уменьшение количества баллов по госпитальной шкале и шкале тревоги Гамильтона. В группе пациентов принимавших афобазол статистически значимое снижение ситуационной тревожности выявляется только у «ваготоников»; в то время, как прием гидроксизина вызывал подобный эффект у всех пациентов этой группы. При оценке личностной тревожности, статистически значимое её снижение определяется в обеих группах лишь у пациентов с преобладанием парасимпатических влияний. По данным ортопробы проводимой на фоне приема сравниваемых препаратов, выявлено, что курсовой прием гидроксизина, в отличие от афобазола, выражено не сказывался на перераспределении активности вегетативных влияний, вызывая в ряде случаев усугубление парасимпатической недостаточности. Прием афобазола, напротив, сопровождался активацией исходно сниженных парасимпатических влияний, обеспечивая оптимизацию ВОФ.

Выводы. Приведенные результаты демонстрируют позитивные вегетотропные эффекты афобазола, способствующего таким образом адекватному функционированию адаптивных систем организма у больных ГБ.

Изучение влияния полимерных веществ на растворимость таланакса

К. Г. Турчинская, Н. В. Тихонова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Целью данной работы явилось изучение влияния полимерных веществ на растворимость субстанции таланакса.

В качестве объекта исследования использовали субстанцию таланакс [амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана], полимеры поливинилпирролидон 12000 (ПВП 12) и поливинилпирролидон 25000 (ПВП 25) производства компании BASF (Германия), полиэтиленгликоль 1500 (ПЭГ 1500, компании Merck KGaA).

Таланакс представляет собой белый кристаллический порошок. Таланакс является труднорастворимым соединением: очень легко растворим в диметилсульфоксиде (до 1:1), мало растворим в спирте этиловом 95 % (от 1:100 до 1:1000), очень мало растворим в ацетоне и хлороформе (от 1:1000 до 1:10000), практически не растворим в воде (более чем 1:10000). С целью оценки влияния полимеров на растворимость таланакса и выбора оптимальной комбинации таланакс-полимер, нами изучена растворимость таланакса в присутствии различных полимеров. Для этого смесь субстанции таланакса и полимера в определенном соотношении растворяли в спирте этиловом 95 %. Растворимость оценивали визуально по наличию или отсутствию отдельных частиц субстанции и выпадению осадка. Полимеры ПВП и ПЭГ имеют хорошую растворимость как в воде, так и органических растворителях. Проведенные исследования показали, что ПВП оказывает большее влияние на растворимость таланакса, чем ПЭГ. При растворении смеси таланакс-полимер в спирте этиловом 95 % в случае ПВП 12 и ПВП 25 повышается растворимость и интенсивность растворения в сравнении с субстанцией без добавления полимера.

В связи с тем, что субстанция таланакс обладает плохой растворимостью в воде, целесообразно применение полимеров, предпочтительно ПВП.

Пути фармакологической коррекции системы оксида азота

И. Н. Тюренков

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Открытие эндотелий-релаксирующего фактора и последующая идентификация его структуры, которой оказался оксид азота (NO), послужило началом периода интенсивного изучения его биологической активности. В настоящее время установлена его исключительная роль как мессенджера в регуляции систем внутри- и межклеточной сигнализации, который широко представлен в сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной и периферической нервной системах, желудочно-кишечном тракте и др. Система оксида азота (СОА) выполняет важнейшую функцию в нормальном функционировании различных органов и систем, в регуляции гормонального равновесия, иммунореактивности, в регуляции обмена веществ. Дисфункция СОА может быть причиной или следствием различных патологических состояний: сердечно-сосудистых заболеваний, в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта, гестоза, ревматоидного артрита, поражений центральной нервной системы и др., поэтому направленный поиск веществ, нормализующих функционирование NO-системы является важным направлением экспериментальной и клинической фармакологии.

Фармакологами Волгоградского государственного медицинского университета ведется поиск веществ, корригирующих дисфункцию СОА при различных патологических состояниях: экспериментальном сахарном диабете, недостаточности половых гормонов, ишемии мозга и сердца, экспериментальном гестозе, изучено влияние исследуемых веществ на течение заживления ран.

Нами установлено, что при ишемии мозга и сердца, у животных после 24-часового иммобилизационно-болевого стресса в условиях подавления синтеза оксида азота наблюдаются более тяжелые поражения мозга и миокарда, более тяжелое течение раневого процесса, более глубокие нарушения углеводного и липидного обмена при экспериментальном сахарном диабете, недостаточности половых гормонов, гестозе. В этих условиях ряд флавоноидов, производных ГАМК, активизирующих эндотелиальную NO-синтазу, снижающих образование каспаз (каспазы 3), подавляющих TRAIL-рецепторы и транскрипционный ядерный фактор к-би, в значительной степени улучшали функциональное состояние мозга и сердца, течение раневого процесса, ЭСД, улучшали психическое и физическое развитие потомства, рожденного от самок с экспериментальным гестозом.

Вещества, модулирующие активность системы азота, оказывают выраженное терапевтическое действие при NO-зависимых патологических состояниях.

Неспецифическая фармакологическая активность лекарственных средств

А. Л. Ураков

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Цель. Выяснение роли неспецифической активности лекарственных препаратов в реализации их местного и общего действия.

Методы. В лабораторных, экспериментальных и клинических исследованиях изучены особенности местного и общего действия 200 лекарственных средств в различных лекарственных формах с учетом их качества.

Результаты. Показано, что общее действие лекарств определяется их специфической фармакологической активностью, концентрацией в крови и реакцией пациентов на лекарства. При этом увеличение концентрации лекарств в крови увеличивает выраженность фармакологических эффектов до значений, несовместимых с жизнью организмов, вызывая смерть от отравлений лекарствами. Следовательно, общее действие лекарств, это не что иное, как острые отравления лекарствами разной степени выраженности. С другой стороны, местное действие лекарств определяется их неспецифической местной раздражающей активностью, выраженность которой зависит от лекарственной формы, качества препаратов, концентрации ингредиентов, входящих в их состав, и длительности локального взаимодействия. Причем, неспецифическое местное действие определяется ингредиентом, содержащимся в препарате в наибольшей концентрации, а из лекарств наиболее выраженное местное действие оказывают те, которые имеют наиболее высокую суммарную концентрацию всех ингредиентов. При суммарной концентрации ингредиентов менее 1 % лекарства гипоосмотичны, а при концентрации более 5 % они становятся гиперосмотическими. Увеличение концентрации ингредиентов и длительности взаимодействия увеличивает локальное действие лекарств до значений, не совместимых с жизнедеятельностью клеток, вызывая их денатурацию из-за чрезмерной дегидратации. Следовательно, местное действие лекарств, это не что иное, как локальные воспаления разной степени выраженности.

Выводы. Общее действие лекарств определяется их специфической фармакологической активностью, введенной дозой и общей реакцией организма, а местное действие — их неспецифической (фармацевтической) активностью, качеством лекарств, суммарной концентрацией ингредиентов, длительностью взаимодействия и местной воспалительной реакцией.

Гиперщелочность, гипертермичность, гипербаричность, гипергазированность и высокая поверхностная активность растворов saniрующих средств — новый путь повышения их пиолитической активности

Н. А. Уракова, А. Л. Ураков, Л. Ф. Гайсина

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Цель. Создание новой фармакологической группы лекарственных средств — пиолитические saniрующие средства.

Методы. В лабораторных, экспериментальных и клинических исследованиях изучены особенности локального гноеразжижающего действия растворов известных антисептических, дезинфицирующих, санитарно-гигиенических и прочих средств при искусственном изменении их физико-химической активности.

Результаты. Установлено, что интенсивность взаимодействия водных растворов антисептических, дезинфицирующих, санитарно-гигиенических и прочих средств с густыми и твердыми гнойными массами может быть существенно повышена за счет гипертермии, гипергазирования, гипербарии, гиперзащелачивания и повышения поверхностной активности препаратов. Создан оригинальный антисептик с мощным пиолитическим действием. Средство имеет следующее соотношение компонентов, масс. %: перекись водорода — 2,7 – 3,3; натрия хлорид — 0,9 — 10,0; двуокись углерода — до создания избыточного давления 0,2 атм при +8 °С; вода для инъекций — остальное. Перекись водорода обеспечивает холодное «кипение» и дезодорирование за счет высвобождения

молекулярного кислорода, натрия хлорид — дегидратирование клеток и устранение отеков за счет гиперосмотической активности, а введение в раствор двуокиси углерода до создания в нем избыточного давления 0,2 атм (атмосфер) при +8 °С позволяет повысить потенциальную газированность раствора до максимальных эффективных и безопасных значений. Преимуществом препарата является эффективное образование молекулярного углекислого газа за счет понижения давления в растворе независимо от наличия гноя. При этом процесс образования углекислого газа является более интенсивным, чем процесс высвобождения молекулярного кислорода из перекиси водорода, зависящего от активности каталаз.

Выводы. Теоретический анализ полученных результатов свидетельствует о том, что обоснован новый путь создания лекарств с заданной фармакологической активностью, а именно — санирующих средств с местным пиолитическим действием.

Оценка остеопротективных свойств комбинации резвератрола с лозартаном на модели гипострогенного остеопороза

А. В. Файтельсон, О. С. Гудырев,
М. В. Покровский, Д. С. Раджжумар

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

Цель. Оценка остеопротективного действия комбинации резвератрола с лозартаном на модели генерализованного остеопороза, в сравнении с кальций Д3 фирмы Никомед.

Методы. В эксперименте использовались самки крыс Wistar массой 200–300 г ($n = 145$). Все исследования проводились под наркозом (внутрибрюшинным введением раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг). Остеопороз моделировался путем двухсторонней овариэктомией. Животные были разделены на 4 группы: I — контрольная ($n = 42$), II — после овариэктомии ($n = 30$), III ($n = 20$) — крысам после овариэктомии восемь недель проводилась терапия комбинацией препаратов: внутривнутрибрюшинно вводился резвератрол 2 мг/кг, а внутривнутрибрюшинно лозартан 6 мг/кг; IV ($n = 25$) — внутривнутрибрюшинно получали препарат сравнения — кальций Д3 в дозе 85,7 мг/кг. Через 8 недель измерялся уровень микроциркуляции в костной ткани проксимального метафиза бедра. Параметры микроциркуляции снимались при помощи лазер-доплеровского флоуметра Вiorac systems MP-100 и датчика TSD-144. Запись и обработка данных осуществлялась программой AcqKnowledge-3.8. Развитие остеопороза и действие препаратов оценивали гистоморфометрически через 8 недель после овариэктомии, по средней ширине трабекул в костной ткани проксимального отдела бедра.

Результаты. Уровень микроциркуляция у крыс I контрольной группы составил $100,5 \pm 4,4$ перфузионных единиц (ПЕ), у животных II группы — $61,5 \pm 3,7$ ПЕ. В III группе ((комбинация резвератролом с лозартаном) — $109,5 \pm 5,9$ ПЕ в IV группе (кальций Д3) — $61,5 \pm 2,1$ ПЕ. Гистологически было обнаружено, что средняя ширина трабекул в проксимальном метафизе бедра у I группы составила $97,7 \pm 1,0$ мкм, во II группе — $61,7 \pm 1,2$ мкм, в III группе — $93,8 \pm 2,9$ мкм, в IV группе — (с кальцием Д3) — $70,5 \pm 2,06$ мкм

Выводы. Таким образом, у крыс, через 8 недель после овариэктомии развивается гипострогенный остеопороз, уменьшается уровень микроциркуляции в костной ткани в среднем на 30–40 %. Применение резвератрола в комбинации с лозартаном приводит к значительному улучшению регионарного кровотока (на 48 %). Данные препараты опосредованно благотворно влияют на процессы костного ремоделирования, что подтверждается гистоморфометрически — увеличением ширины трабекул в спонгиозной костной ткани на 36 %. Кальций Д3 не оказывают статистически значимое влияние на уровень регионарной микроциркуляции, хотя Кальций Д3 обладает положительным влиянием на ширину костных трабекул

Идентификация генов-мишеней Аллапинина при моделировании аритмии *in vivo*

Е. И. Фарафонтон¹, Р. Ю. Хисамутдинова²,
И. П. Цыпышева², Ю. В. Вахитова¹, М. С. Юнусов²

¹ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН, Уфа;

²ФГБУН «Институт органической химии» УНЦ РАН, Уфа

Аллапинин (лаптаконитина гидробромид) — препарат для лечения нарушений ритма сердца, проявляющий свойства, типичные для антиаритмиков IC класса. Механизм его электрофизиологического действия связан с блокадой Na^+ -каналов с последующим угнетением скорости деполяризации и, как следствие, замедлением проведения и снижения возбудимости в проводящей системе сердца. На данный момент не установлено, с какими факторами связаны побочные эффекты аллапинина (риск возникновения желудочковых аритмий у некоторых пациентов с признаками органического поражения сердца), в связи с чем представляется актуальным исследование молекулярных механизмов действия аллапинина. Следует особо отметить, что в доступной нам литературе данные о молекулярных механизмах действия биологически активных веществ подобной химической структуры не обнаружены.

Гены-мишени препарата идентифицировали в условиях моделирования аконитиновой аритмии у крыс с использованием коммерческого набора Rat Neuroscience Ion Channels & Transporters RT² Profiler™ PCR Array (SABiosciences). Репликативные исследования проводили методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени.

При сравнительной оценке экспрессии 84 генов у опытных (аконитиновая аритмия/аллапинин) и контрольных (аконитиновая аритмия/физиологический раствор) животных установлены изменения мРНК 18 генов, уровень которых отличался более чем в 2 раза. Однако в репликативных исследованиях лишь для двенадцати из них удалось подтвердить изменения экспрессии. Установлено, что на фоне аконитиновой аритмии аллапинин вызывает увеличение уровня мРНК генов, кодирующих различные типы K^+ -каналов (*Kcna6*, *Kcnj1*, *Kcnj4*, *Kcnq2*, *Kcnq4*), Ca^{2+} -канала (*Cacna1g*), везикулярного переносчика ацетилхолина (*Slc18a3*). Снижение уровня мРНК отмечено для генов, кодирующих Na^+ -каналов (*Scn8a*), K^+ -каналы (*Kcne1*, *Kcns1*), мембранных транспортеров (*Atp4a*, *Slc6a9*).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в условиях аконитиновой аритмии Аллапинин модулирует экспрессию генов Na^+ -, K^+ -, Ca^{2+} -каналов, проводящих ионные токи (INa, Ito, IKs, IK1, ICaT), которые участвуют в формировании различных фаз потенциала действия. Выявленное влияние препарата на уровень мРНК генов, кодирующих переносчики ацетилхолина и глицина, позволяет сделать предположение об участии указанных нейромедиаторов в механизмах реализации антиаритмических свойств аллапинина.

Изучение ноотропных свойств липоевой кислоты

Р. М. Фардиева, Л. Н. Залаятдинова,
А. Н. Гайфуллина

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Цель. Изучение влияния универсального антиоксиданта, препарата с метаболическим типом действия на мнестические функции мозга у добровольцев.

Методы. Для оценки эффективности липоевой кислоты было проведено исследование, в котором принимали участие 15 здоровых человек в возрасте 20–22 лет, которые в течение двух месяцев принимали препарат в таблетках в суточной дозе 225 мг. До начала исследования, через 2 недели после приема, через месяц и после завершения курса применения липоевой кислоты была проведена экспериментально-психологическая оценка мнестических функций у добровольцев. Для исследования кратковременной зрительной памяти — методика «Образная память», и «Память на числа». Для исследования долговременной слуховой памяти — методика «Долговременная память». Концентрацию и устойчивость внимания оценивали по методике «Корректирующая проба» и по таблицам Шульце (5 таблиц). По методу «таблица Шульце» можно проанализировать не только уровень внимания,

но и истощаемость в процессе работы. Мыслительные способности оценивали по методике «Простые аналогии». Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики; за достоверные принимали отличия $p < 0,05$.

Результаты. Достоверное улучшение показателей кратковременной зрительной памяти отмечается через 2 недели на 53 % и после завершения лечения на 76 % по сравнению с исходными показателями. Результаты обследования теста заучивания и отсроченного воспроизведения 10 слов после окончания курса терапии достоверно отличались от исходных. Долговременная память после завершения приема липоевой кислоты улучшилась на 69 %. Исследование распределения и переключения внимания, характеризующих качество аналитико-синтетических процессов, по показателям перестройки стратегии принятия решения в условиях выбора выявило улучшение после курса приема препарата на 47 %. Достоверно уменьшилось время, необходимого для нахождения цифр по таблице Шульце (на 32 %). Следует отметить, не только уменьшение работы с каждой таблицей, но и отсутствие утомления, которое до приема препарата проявлялась в относительном увеличении времени выполнения таблиц 2, 3, 4 Шульце.

Выводы. Таким образом, после двухмесячного курса приема липоевой кислоты в дозе 225 мг добровольцами была выявлена хорошая переносимость препарата и положительное влияние на интеллектуально-мнестические функции мозга, что требует дальнейшего изучения.

Разработка образцов композиций лекарственных желатиновых пленок с различным содержанием экстрактов адаптогенов

И. М. Фатихов, Г. Ф. Филиппова, Л. П. Ларионов

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург

Цель. Разработать и создать опытные образцы композиций лекарственных желатиновых пленок (ЛЖП), содержащих адаптогены (элеутерококк колючий, аралию маньчжурскую, левзею сафлоровидную, родиолу розовую) и аналоги других видов растений (экстракт коры осины).

Методы. ЛЖП представляют собой пластинки овальной или прямоугольной формы. При контакте с гидрофильными жидкостями ЛЖП становятся мягкими и приобретают свойство адгезии, что придает пленкам способность прочно фиксироваться на слизистых оболочках. Лекарственные вещества из ЛЖП высвобождаются длительно и оказывают дюрантное действие. Исследования ЛЖП проводили по следующим параметрам: растворимость и высвобождаемость лекарственных веществ *in vitro* и *in vivo*, время растворения в ротовой полости крыс и человека, микробиологическая чистота, стабильность при хранении, острая и хроническая токсичность, местно-раздражающее и сенсибилизирующее действия.

Результаты. В результате проведенных исследований по возможности создания ЛЖП нам удалось получить опытные образцы данной лекарственной формы, содержащие фармакологически активные вещества — элеутерококк колючий, аралию маньчжурскую, левзею сафлоровидную, родиолу розовую, экстракт коры осины, и проанализировать их растворимость *in vitro* и *in vivo*, а также удалось установить их стабильность при двухгодичном хранении. Кроме того, проведенное исследование показало, что испытываемые лекарственные вещества высвобождаются из ЛЖП полностью через 3 ч. Эти результаты согласуются с данными литературных источников о высокой биологической доступности лекарственных веществ из лекарственных форм, содержащих желатин в качестве матрицы.

Выводы. В процессе проведенных исследований установлено: 1) высокая емкость ЛЖП по отношению к различным лекарственным веществам; 2) обеспечение стабильности действующего вещества в процессе хранения в течение 2 лет; 3) аккумулятивное действие лекарственного вещества в месте действия и высвобождения; 4) простота и экономичность изготовления системы доставки; 5) безболезненность и удобство применения ЛЖП; 6) возможность приостановить дальнейшее воздействие невсосавшихся лекар-

ственных препаратов в случае возникновения нежелательных побочных эффектов.

Влияние афобазола и его метаболита на содержание катехоламинов в стриатуме крыс при моделировании интрацеребральной посттравматической гематомы

А. В. Федоренко, И. А. Кадников

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Ранее установлено, что анксиолитик афобазол проявляет нейропротекторные свойства в экспериментах *in vitro* и на модели ишемического инсульта, которые возможно реализуются с участием его основного метаболита (соединение М-11, (2-[2-(3-оксоморфолин-4-ил)-этил-тио]-5-этоксibenзимидазола гидрохлорид)). Целью исследования явилось изучение нейрохимических эффектов афобазола и М-11 в условиях интрацеребральной посттравматической гематомы (ИПГ).

Методы. Локальное кровоизлияние в головном мозге самцов беспородных крыс моделировали по методике А. Н. Макаренко и соавт. (2002). Уровень содержания катехоламинов определяли на первые, третьи, седьмые и четырнадцатые сутки после операции, используя метод ВЭЖХ с электрохимической детекцией. Афобазол (1 мг/кг) и М-11 (2,5 мг/кг) вводили внутривенно через 6 ч после операции, затем два раза в день в течение 2 недель. Контрольным животным вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. В качестве препарата сравнения использовали мексидол в дозе 50 мг/кг.

Результаты. Наиболее значимые нейрохимические изменения зафиксированы в стриатуме на 3-е сутки. В группе крыс с ИПГ отмечается повышенный уровень метаболизма дофамина (ДА) по сравнению с контрольной группой, что как известно может оказывать нейротоксическое воздействие посредством увеличения содержания активных форм кислорода. Введение афобазола, М-11 и мексидола приводило уровень метаболизма ДА к контрольным значениям. Можно предположить, что установленные эффекты связаны с мембраностабилизирующим действием, являющимся общим для указанных соединений. Результаты нейрохимического исследования коррелируют с ориентировочно-исследовательским поведением и двигательной активностью, а именно в значительном снижении двигательной активности у крыс с ИПГ, которая восстанавливалась введением мексидола, афобазола и М-11 до контрольных значений.

Выводы. В условиях интрацеребральной посттравматической гематомы на 3-е сутки эксперимента установлено значимое повышение уровня метаболизма дофамина в стриатуме. Афобазол в дозе 1 мг/кг и М-11 в дозе 2,5 мг/кг приводят параметры метаболизма дофамина к контрольным значениям, что соответствует эффекту мексидола в дозе 50 мг/кг, и может быть результатом мембраностабилизирующего действия данных препаратов.

Алгоритм подбора антибактериальной и иммуномодулирующей терапии пациентам с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями различной локализации

А. С. Федоренко, А. Т. Бурбелло, Л. Б. Гайковская

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Разработать алгоритм подбора антибактериальной и иммуномодулирующей терапии у пациентов с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями (ХИВЗ) различной локализации.

Методы. Клинические, бактериологические и иммунологические.

Результаты. При обследовании 80 пациентов с ХИВЗ различной локализации была выявлена бактериемия в 91 % случаев. Методом микроскопии лейкоцита крови выявлена Грам «+» флора в 56 %, Грам «-» в 22,5 % и микробные ассоциации с дрожжевыми

клетками в 12,5 %. При этом у пациентов с ХИВЗ основными клиническими жалобами были субфебрильная температура и слабость. В клиническом анализе крови изменений не выявлено, кроме незначительного повышения СОЭ. При расчете индексов соотношения между основными клетками, участвующими в реакции воспаления (нейтрофилы) и формировании иммунного ответа (лимфоциты) выявлены нарушения (повышение лимфогранулоцитарного индекса и снижение индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов), что явилось основанием для проведения углубленного иммунологического обследования пациентов (иммунограмма). Антибактериальная терапия была назначена в зависимости от выделенной микрофлоры (значительного количества микроорганизмов), иммуномодулирующие — при сочетанном выявлении снижения количества и функциональной активности иммунокомпетентных клеток. При изменении неспецифического звена препаратом выбора был глюкозаминилмурамилдипептид «Ликопид», клеточного и гуморального — дезоксирибонуклеонат натрия «Деринат». При выявлении единичных микроорганизмов при микроскопии лейкоцита крови и неизменной иммунологической реактивности назначались энтérosорбенты, витамины, ω^3 -полиненасыщенные жирные кислоты.

Выводы. Условием для проведения иммунологического обследования у пациентов с ХИВЗ различной локализации является изменение индексов соотношения между нейтрофилами и лимфоцитами. Показанием для назначения антибактериальной терапии является выделение значительного количества микроорганизмов при микроскопии лейкоцита крови, а иммунокорректирующей терапии — изменения в функционировании иммунной системы.

Коррекция гематоксического действия этопозида экстрактом шлемника байкальского

Е. П. Федорова, А. А. Чурин, Н. И. Суслов,
И. В. Шилова, И. Н. Кузовкина

ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель. Изучить влияние этопозида на систему крови и провести фармакологическую коррекцию возникших токсических нарушений экстрактом шлемника байкальского.

Методы. Эксперименты проведены на 100 аутбредных белых крысах самках. Для создания модели цитостатической миелосупрессии крысам внутривенно однократно вводили этопозид в максимально переносимой дозе (МПД) 30 мг/кг. В качестве корректора использовался спиртовой экстракт корней шлемника байкальского, полученный биотехнологическим путем. Препарат вводили внутрижелудочно в дозе 40 мг/кг. Гематологическое исследование проводили по стандартной методике.

Результаты. Введение этопозида приводило к гипоплазии костного мозга за счет снижения числа зрелых и незрелых гранулоцитов, миелобластов, эритробластов, лимфоцитов. В периферической крови наблюдалось развитие умеренной панцитопении: гипопластической анемии, нейтропении, лимфоцитопении. Отмечалось развитие процесса апоптоза в лимфоидных органах, что сопровождалось снижением численности субпопуляций лимфоцитов. Введение экстракта корней шлемника байкальского приводило к увеличению общей клеточности костного мозга, содержания зрелых нейтрофилов, эритронормобластов. В периферической крови выявлено повышение содержания эритроцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов, зрелых нейтрофилов, лимфоцитов. Введение экстракта шлемника байкальского приводило к нормализации морфологического состава субпопуляций лимфоцитов лимфоидных органов.

Выводы. 1. Введение этопозида в МПД вызывает развитие гипоплазии костного мозга, панцитопении периферической крови, процессов апоптоза, что сопровождается снижением численности субпопуляций лимфоцитов в лимфоидных органах. 2. Применение экстракта шлемника байкальского в условиях цитостатической миелосупрессии оказывает стимулирующее влияние на гранулоцито-, эритролимфопоэз в костном мозге и сопровождается нормализацией численного состава периферической крови и лимфоидных органов.

Изучение влияния фракций семян каштана на функциональную активность тромбоцитов *in vitro*

Е. В. Ферубко, В. К. Колхур

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва

Цель. Изучить влияния 3 фракций (флавоноидной, полисахаридной и сахарной) семян каштана конского обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.) в различных концентрациях на функциональную активность тромбоцитов *in vitro* в условиях аденозин дифосфат (АДФ) — индуцированной агрегации тромбоцитов кроликов для оценки влияния изучаемых фитообъектов на тромбоцитарное звено гемостаза, как одного из важных фармакологических свойств.

Методы. Антиагрегационная активность фракций семян каштана изучалась с использованием венозной крови беспородных кроликов-самцов массой 4,5 – 5,0 кг при заборе из краевой вены уха методом свободного падения в условиях стабилизации 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Агрегацию тромбоцитов изучали методом светорассеяния, на агрегометре). В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в конечной концентрации 0,2 мМ. О степени агрегации судили по максимальной величине падения оптической плотности после окончания реакции (A_{max}) по сравнению с исходной величиной. Фракции из семян каштана изучали в концентрациях 0,01 – 10,0 мг/мл. В качестве препарата сравнения использовали аспирин — известный препарат, обладающий выраженными антиагрегационными свойствами в аналогичных концентрациях.

Результаты. Флавоноидная фракция экстракта каштана проявляет умеренную антиагрегационную активность в интервале изучаемых концентраций, снижая степень агрегации тромбоцитов на 1,5 – 35 %. Показано, что полисахаридная фракция экстракта каштана в интервале концентраций 0,01 – 10,0 мг/мл оказывала небольшое, но достоверно ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов, уменьшала степень агрегации на 3 – 18 % по сравнению с контролем. Сахарная фракция из семян каштана не оказывала влияние на агрегацию тромбоцитов.

Выводы. В результате проведенных экспериментов установлено, что флавоноидная фракция семян каштана обладает более выраженной антиагрегационной активностью в условиях АДФ-индуцированной агрегации. По уровню антиагрегационной активности флавоноидная фракция экстракта каштана уступает активности препарата сравнения — аспирина (аспирин уменьшает степень агрегации тромбоцитов на 49 – 85 %).

Влияние препарата цинка на уровень функциональных резервов военнослужащих

А. Д. Фесюн¹, И. И. Ивашкин², А. А. Скальный³

¹Военно-медицинское управление внутренних войск МВД России, Москва;

²Дивизионный лазарет войсковой части 3792, Москва;

³ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Цель. Оценка влияния приема препарата цинка на уровень функциональных резервов военнослужащих срочной службы.

Методы. Было проведено комплексное обследование функционального состояния организма (показатели физического развития и функциональной подготовленности организма (по Б. Х. Ланда, 2008)) военнослужащих внутренних войск, а также влияние на него приема препарата цинка в легкодоступной хелатной форме в течение 2 мес на фоне повышенных психо-эмоциональных и физических нагрузок, в том числе в условиях воздействия на организм продуктов горения. Всего было обследовано 40 мужчин, проходящих срочную службу во внутренних войсках МВД России (20 человек принимали препарат Ацизол по 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 2 мес (основная группа), получая по 40 мг цинка в день, 20 человек не принимали препарат (группа сравнения). Определено содержание цинка в волосах и сыворотке крови выполнялось в клинико-диагностической лаборатории АНО «Центр Биотической Медицины» (Москва) методами атомной эмиссионной спектроскопии с индукционно связанной аргонной плазмой (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргон-

новой плазмой (МС-ИСП) на приборах Optima 2000 DV и Elan 9000 (Perkin Elmer, США) по медицинской технологии «Выявление и коррекция нарушений минерального обмена организма человека» (Регистрационное удостоверение № ФС-2007/128 от 9 июля 2007 г.).

Результаты. Исходно основная группа отличалась плохим телосложением [ИП (индекс Пинье) 30,5], однако на фоне приема «Ацизола» она вплотную приблизилась к хорошему (ИП 21,5; $p < 0,001$). ИЭ (индекс Эрисмана), характеризующий развитие грудной клетки, достоверно изменился в положительную сторону в основной группе, в которой этот показатель изначально был отрицательным. Курсовой приём препарата «Ацизол» приводил к нормализации содержания цинка в волосах и сыворотке крови военнослужащих, улучшал показатели физического развития и функциональной подготовленности. Также было установлено, что «Ацизол» повышал адаптационный потенциал военнослужащих в условиях воздействия на организм продуктов горения, так как военнослужащие из основной группы легче переносили отрицательное воздействие загазованного воздуха в отличие от контрольной группы.

Выводы. Препарат цинка «Ацизол» [бис(1-винилимидазол)-цинкдиацетат] представляет собой эффективное фармакологическое средство, повышающее уровень функциональных резервов организма и его адаптации к напряженным условиям несения воинской службы и может быть рекомендован для применения в военной медицине.

Влияние топирамата на эпилептиформную активность самок крыс с кобальтовой эпилепсией с учетом фаз эстрального цикла

Ю. Б. Филатова, Л. Н. Неробкова, Т. А. Воронина, Г. Н. Авакян, И. С. Гайдуков

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель настоящего исследования — изучить особенности действия топирамата на динамику эпилептиформной активности (ЭпА) у самок крыс с кобальт — индуцированным эпилептогенным очагом (ЭО) в различные фазы эстрального цикла

Методы. Эксперименты проводили на белых беспородных крысах самках с хронически живявленными электродами в область ипсилатеральной сенсомоторной коры (иСМК) на стороне очага и контрлатеральной коры (кСМК), в дорзальный гиппокамп (ГПК) и латеральный гипоталамус (ГПТ), ЭО создавали аппликацией порошка металлического кобальта в СМК левого полушария. Регистрацию ЭпА проводили с использованием компьютерного электроэнцефалографа «Нейро-КМ» в условиях свободного поведения животных, начиная через 24 ч после аппликации кобальта на протяжении 3–4 дней. Для анализа ЭпА в программу компьютера заносили данные фоновой записи ЭпА в течение 15 мин после адаптации животного к камере и через 5, 15, 30 и 60 мин после введения топирамата (100 мг/кг, в/б). Длительность обрабатываемых отрезков ЭЭГ составляла не менее 60 с, для каждого временного интервала. Статистический анализ проводили при попарном сравнении средних по *t*-критерию двух связанных групп (программа «Brainsys»).

Результаты. Полученные данные показали, что у контрольных животных ЭпА в фазы проэструс и эструс наблюдается существенное преобладание ЭпА в подкорковых структурах — ГПТ и ГПК в сравнении с иСМК и, особенно, кСМК. В фазу диэструс 1 ЭпА преобладает в ГПК, ГПТ и иСМК и имеет достоверно меньший уровень в кСМК. В фазу диэструс 2 ведущей структурой генерации ЭпА является кСМК, хотя ЭпА в этой стадии наблюдается на высоком уровне в подкорковых структурах и иСМК. Через 30 мин после введения топирамата в электрограммах всех исследуемых структур отмечалось статистически значимое снижение числа и длительности разрядов за минуту, при этом в электрограммах иСМК и кСМК достоверность достигала уровня $p < 0,01$. Эффекты препарата были выражены на всех стадиях эстрального цикла, но наиболее значимые различия наблюдались в стадии диэструс 2.

Выводы. Топирамат оказывает противосудорожный эффект на всех стадиях эстрального цикла, но наиболее значимое снижение

числа и длительности эпилептических разрядов наблюдается в стадии диэструс 2 в электрограммах сенсомоторной коры ипсилатерального полушария.

Оценка болевой чувствительности животных к тиопенталу натрия в зависимости от суточных колебаний биологических ритмов

Г. Ф. Филиппова, Л. П. Ларионов

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург

Цель. Изучение временной чувствительности лабораторных животных, выявление зависимости между циркадным ритмом и эффективностью обезболяющего действия тиопентала натрия.

Методы. Исследования чувствительности были проведены в опытах на беспородных белых мышках-самцах. Эксперимент проводился с использованием методики исследования болевой чувствительности на «горячей пластинке», на усовершенствованном на кафедре фармакологии Л. П. Ларионовым приборе «актотермоальгезиметре». Оценивали болевой рефлекс при контакте подушечек лап с горячей поверхностью, что основано на измерении времени до момента отдергивания задней лапы, облизывания лап и/или прыжка, а также локомотивную реакцию экспериментальных животных, в частности, число движений при пересечении верхних и нижних световых датчиков (подъёмов на задние лапы с пересечением вертикальной плоскости и движения по горизонтальной плоскости) в течение времени нахождения на термической пластинке. Исследования проводили в 7.00, 11.00, 15.00, 19.00, 23.00, 03.00. Изначально изучили ритмику животных без введения препарата, затем на фоне внутрибрюшинного введения тиопентала натрия.

Результаты. В процессе эксперимента удалось выявить закономерности изменения активности лабораторных животных в зависимости от времени суток. Наибольшая активность мышей без применения препарата отмечена в 23.00 и 07.00. В 7.00 и в 10.00 зафиксированы пики двигательной активности. Периоды минифазы в контрольном эксперименте без использования препарата приходились на период 15.00 и 3.00. При введении тиопентала натрия увеличился период нахождения на горячей пластинке, что свидетельствует о наличии у тиопентала натрия анальгезирующих свойств. Снижение болевой чувствительности и удлинение времени нахождения на пластинке отмечено в 15.00 и 3.00, что совпало с периодом минифазы. При этом смещения двигательной активности в эксперименте с применением тиопентала натрия не наблюдалось.

Выводы. В эксперименте у мышей выявлено наличие биологических ритмов с обязательным присутствием в них акрофазы и минифазы. Периоды болевой чувствительности и двигательной активности пересекаются, и, как правило, регистрируются в одни и те же часы. Использование тиопентала натрия снижает болевую чувствительность лабораторных животных. Применение тиопентала натрия в период предполагаемой минифазы в эксперименте приводит к снижению болевой чувствительности у лабораторных животных.

Факторы выбора лекарственных препаратов для лечения дисменореи

О. В. Филиппова, Н. Ю. Черкасова

Воронежский государственный университет, Воронеж

Цель. Оценить факторы, влияющие на выбор лекарственных средств для лечения дисменореи пациентками в рамках самолечения, а также рекомендуемые врачом и первостольником.

Методы. Медико-социологическое исследование 400 женщин репродуктивного возраста, а также анкетирование 120 первостольников и 77 врачей-гинекологов.

Результаты. Болевые ощущения во время менструации испытывают 68,5 % женщин, и только 23,3 % считают, что их работоспособность при этом не снижается. Большинство женщин используют лекарства для купирования боли во время менструации (67,8 %). При выборе препаратов определяющим фактором явля-

ется личный опыт (65,6 %), менее важны советы друзей и знакомых (18,3 %). Рекламе доверяют 1,9 % опрошенных. За квалифицированным советом к аптечному работнику обращаются лишь 9,9 %, к врачу — 4,0 %. Наиболее важным свойством препаратов для пациенток является их эффективность (67 %). Большинство женщин предпочитает использовать один препарат. Дрогаверин эффективно устраняет менструальную боль при слабо выраженной дисменорее. НПВС применяются в основном молодые девушки с предменструальным синдромом (ПМС) и выраженной болью во время менструации. Для них характерен низкий индекс массы тела (ИМТ). Препараты метамизола, как правило, используют женщины старших возрастных групп, для которых характерно более высокое значение ИМТ ($24,59 \pm 1,38$), а также наличие акушерско-гинекологической патологии и ПМС (87,5 %). Большинство работников аптек предлагают обезболивающие препараты, полагаясь на свой личный опыт (59,2 %) или на отзывы покупателей (35,8 %). К рекламе и сообщениям медицинских представителей прислушиваются по 25,0 % опрошенных. Реже основой рекомендаций были знания, полученные в ВУЗе или колледже или на курсах повышения квалификации (20,0 % и 18,3 % соответственно). Только 6,7 % первостольников свой выбор определяют политикой аптеки. К сожалению, нередко рекомендуются лекарства, отпускаемые по рецептам врача (22 %). Среди врачей наиболее популярными были НПВС (74 %) и пероральные контрацептивы (70 %), однако почти половина опрошенных затрудняются указать торговое название препарата, ссылаясь на индивидуальный подход к каждой пациентке.

Выводы. Лечение дисменорей — комплексная задача, решением которой должны заниматься и врачи, и работники аптек. Необходимо уделять больше внимания этой теме при повышении квалификации специалистов. Учитывая редкое обращение к врачу, требуется просветительская работа среди подобных пациенток и разработка алгоритма фармацевтического консультирования.

Доинструментальные способы возможности прогнозирования взаимодействия Азафена с лекарственными средствами, метаболизирующимися цитохромом P450 3A4

Е. В. Фомин

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

Цель. С помощью электрохимического эксперимента и компьютерного моделирования изучить влияние отечественного антидепрессанта Азафен на активность CYP3A4 для прогнозирования межлекарственного взаимодействия у больных с депрессивными расстройствами.

Методы. В эксперименте использовались потенциостат/гальваностат; программа GUSAR. Исследования цитохрома P450 3A4 проводили в 0,1 М калий-фосфатном буфере, содержащем 0,05 М NaCl, pH 7,4. В работе использовали трехконтактные электроды. Цикловольтамперограммы (CV) регистрировали при скорости развертки от 10 до 100 мВ/с. Параметры, используемые при исследовании квадратно-волновой вольтамперометрии (КВВА, восстановление, аэробные условия): начальный потенциал +100 мВ, конечный потенциал -600 мВ, шаг потенциала 5 мВ, амплитуда 20 мВ, частота 10 Гц. В работе использовали следующие реактивы: дидодецилдиметиламмоний бромид (ДДАБ), $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, боргидрид натрия, диклофенак и итраконазол, азафен. В электрохимических экспериментах использовали свежеприготовленные растворы 10 мМ диклофенака в дистиллированной воде, и 10 мМ итраконазол в диметилсульфоксиде, 10 мМ азафен в дистиллированной воде. Коллоидный раствор золота, стабилизированный ДДАБ в хлороформе, был охарактеризован спектрально: $\lambda_{\text{max}} = 520$ нм. Концентрацию цитохрома P450 3A4 определяли по образованию комплекса восстановленной формы с оксидом углерода, используя коэффициент экстинкции $\epsilon_{450} = 91 \text{ l}/(\text{мм} \cdot \text{см})$. На поверхность рабочего графитового электрода наносили 2 мкл 5 мМ коллоидного раствора золота в 0,1 М ДДАБ в хлороформе, после испарения хлороформа (10 мин.) наносили 1 мкл цитохрома P450 3A4.

Результаты. По результатам CV и КВВА ДДАБ/Au/P450 3A4 электрода до, и после прибавления азафена (100 мкМ) подсчитано

среднее значение катодного пика в присутствии азафена: $89 \pm 7 \%$, (RSD = 7 %, $n = 6$): ДДАБ/Au/P450 3A4 [-0,491 мА, 100 %], ДДАБ/Au/P450 3A4 + азафен [-0,441 мА, 90 %]; азафен в концентрации 10 – 100 мкМ не дает увеличение катодного восстановительного пика цитохрома P450 3A4; азафен не провоцирует увеличение каталитического тока цитохрома P450 3A4. Диклофенак в системе цитохром P450 3A4/азафен четко увеличивает каталитический ток цитохрома P450 3A4, т.е. проявляет субстратные свойства: ДДАБ/Au/P450 3A4 [-0,457 мА, 100 %], ДДАБ/Au/P450 3A4 + азафен [-0,437 мА, 96 %], ДДАБ/Au/P450 3A4 + азафен, затем 100 мкМ диклофенак [-0,531 мА, 116 %].

Выводы. Доказано отсутствие субстратных и ингибирующих свойств азафена по отношению к цитохрому P450 3A4; предсказана принадлежность Азафена к субстратам CYP1A2.

Эффекты комплекса буспилона с глицирризиновой кислотой на биохимические показатели крови мышей в условиях социального стресса

М. К. Фомина¹, Д. Ф. Августиниш²,
И. В. Сорокина¹, Т. Г. Толстикова¹

¹ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск;

²ФГБУН «Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск

Цель. Исследование влияния нового комплекса буспилона с глицирризиновой кислотой («буспирон+ГК», в соотношении 1:10) на биохимические показатели крови самцов мышей линии C57BL/6J, находящихся в условиях социального стресса.

Методы. В работе оценивали эффекты нового комплекса «буспирон + ГК» (в сравнении с буспираном) у мышей, находящихся в условиях социального стресса, обусловленного ежедневными поражениями в 20-межсамцовых конфронтациях (самцы-жертвы). Как было показано ранее, у жертв в условиях данного стресса развивается патологическая тревожность. Было исследовано 2 способа хронического (14 дней) введения препаратов жертвам: превентивное и лечебное. В первом случае введение проводили на фоне действующего стресса (с 6-го по 20-й день). Лечебное введение осуществляли по окончании действия социального стресса, т.е. жертвам со сформированной патологической тревожностью. В обоих случаях сравнивали животных, которым вводили комплекс «буспирон + ГК» (1 мг/кг), с жертвами, после введения буспирана (1 мг/кг) и растворителя. Оценивали влияние препаратов на содержание глюкозы, белка, холестерина, триглицеридов, малонового диальдегида (МДА) и активность фермента каталазы в плазме крови животных.

Результаты. Было установлено, что новый комплекс «буспирон + ГК», так же как и буспиран, в независимости от режима введения, не изменяет содержание глюкозы, белка, холестерина и триглицеридов. Следовательно, он не влияет на энергетические и структурные ресурсы организма и показатели липидного обмена. В то же время при лечебном введении нового комплекса «буспирон + ГК» установлено достоверное повышение активности каталазы и снижение содержания МДА, сопоставимые с аналогичными изменениями после введения буспирана, что свидетельствует об активации антиоксидантной системы организма у жертв с выраженными признаками патологической тревожности. При превентивном введении новый комплекс не влиял на эти показатели, в отличие от буспирана, который вызывал повышение активности каталазы, не изменяя, однако, уровень МДА.

Выводы. Таким образом, новый комплекс «буспирон + ГК», несмотря на меньшее содержание буспирана в нем в 10 раз, проявляет такую же антиоксидантную активность, как и буспиран, при введении животным со сформированным патологическим статусом. Следовательно, продемонстрирован возможный способ снижения дозы анксиолитика, обладающего, как известно, рядом побочных эффектов при хроническом введении, без потери эффективности, что говорит о перспективности использования комплекса «буспирон + ГК».

Фармакокинетическая оценка поликомплексных систем на основе хитозана и Eudragit L100-55

Е. С. Фролова, Р. И. Мустафин,
И. И. Семина, А. Р. Салахова

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Цель. Сравнительная характеристика биофармацевтических параметров диклофенака натрия (ДН) в составе поликомплексных матричных систем (ПМС) на основе ХТЗ и L100-55 и оригинального таблетированного препарата «Вольтарен ретард» (ВР) с установлением корреляционных зависимостей между высвобождением *in vitro* и всасыванием *in vivo*.

Методы. Для оценки диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матриц *in vitro* проводили тесты высвобождения модельного лекарственного вещества — ДН, в условиях, имитирующих продвижение по ЖКТ по следующей методике: первый час в 0,1 М растворе HCl (рН 1,2), а далее каждые последующие 2 ч в фосфатных буферах с постепенно повышающимися значениями рН (5,8, 6,8 и 7,4), имитирующих различные отделы кишечника. Оценку высвобождения проводили методом «вращающейся корзинки». Концентрацию ДН в отбираемых через каждые 30 мин пробах определяли УФ-спектрофотометрически при длине волны 276 нм. Отбираемый объем (3 мл) восполнялся чистым буферным раствором соответствующего значения рН. Оценку фармакокинетических параметров *in vivo* проводили на кроликах-самцах, согласно следующей методике: животным натощак давали таблетку (ПМС или ВР), после чего осуществляли забор крови с интервалом 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч. Полученную кровь центрифугировали, к сыворотке добавляли 0,1 М HCl и хлороформ, вновь центрифугировали, после чего отделяли хлороформ и к нему добавляли 0,1 М NaOH, снова центрифугировали и щелочной экстракт использовали для определения концентрации ДН методом ВЭЖХ на хроматографе с УФ-детектором. Концентрацию ДН рассчитывали по методу абсолютной калибровки. Основные фармакокинетические показатели рассчитывались в программе по прикладной фармакокинетике Thermo Kinetica®, достоверность различий параметров относительной биодоступности оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты. Экспериментов показали, что исследуемые образцы выгодно отличаются от сравниваемых систем доставки, содержащих ДН, что свидетельствует о перспективности их исследования в качестве систем доставки ЛВ в область кишечника.

Выводы. Таким образом, полученные матрицы на основе синтезированных поликомплексов характеризуются достаточно равномерным и рН-зависимым высвобождением. Данные свойства позволяют предположить возможность использования полученных ИПЭК в качестве полимерных носителей с контролируемой доставкой ЛВ в область кишечника.

Отечественный транквилизатор мебикар не уступает амитриптилину и диазепаму по влиянию на перекисное окисление липидов в миокарде крыс на фоне каррагенинового воспаления

В. Н. Хазиахметова, Л. Е. Зиганшина

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Цель. Изучение влияния лечебно-профилактического введения психотропных лекарственных средств амитриптилина, диазепама и мебикара на перекисное окисление липидов (ПОЛ) в тканях миокарда на фоне острого каррагенинового воспаления.

Методы. Эксперименты проведены на 83 белых беспородных крысах обоего пола массой 110–230 г. Крысам контрольной группы вводили дистиллированную воду, а крысам опытных групп внутривенно в течение 7 дней вводили амитриптилин в дозах 1, 3 и 10 мг/кг (Лечива), диазепам в дозах 0,1, 0,3 и 1 мг/кг (Alkaloid, Македония) и мебикар в дозах 10, 100, 300, 1000 (ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия, таблетки). На седьмой день было смоделировано воспаление введением под подошвенный апоневроз обеих задних лап крыс 1 % геля каррагенина (100 мкл, Sigma). Содержание диеновых конъюгатов полиненасыщенных жирных кислот (ДК) в гомогенатах миокарда определяли по поглощению экстрактов (среда — гептан-изопропиловый спирт) в ультрафио-

летовой области при длине волны 233 нм. Содержание ТБК-взаимодействующих соединений определяли по цветной реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой, измеряя оптическую плотность на СФ-16 при 532 нм. Статистическую обработку данных проводили с использованием двухвыборочного Т-теста с различными дисперсиями в Microsoft Excel. Достоверными считали различия между группами сравнения при $P < 0,05$. Корреляционный анализ для определения связи между дозой, концентрацией ДК и содержанием ТБК-взаимодействующих соединений проводили с использованием вложенного в Microsoft Excel пакета анализа данных — корреляционный анализ.

Результаты. Амитриптилин при резорбтивном действии снижал содержание ТБК-активных соединений в миокарде крыс в максимальной дозе 10 мг/кг и дозозависимо снижал содержание ДК. Диазепам при резорбтивном действии дозозависимо снижал уровень ТБК-взаимодействующих продуктов перекисного окисления липидов при дозозависимом накоплении ДК. Мексикар дозозависимо снижал содержание ТБК-активных соединений в миокарде крыс и не влиял на концентрацию ДК. Таким образом, мебикар, так же как и амитриптилин, и диазепам при резорбтивном действии на фоне острого каррагенинового воспаления снижал активность процессов ПОЛ в миокарде крыс, однако, очевидно, механизмы этого эффекта у трех препаратов различны.

Выводы. Мексикар, так же как и амитриптилин, и диазепам при резорбтивном противовоспалительном действии проявляет кардиоотропные свойства, снижая интенсивность процессов перекисного окисления липидов в тканях миокарда.

Цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков в сравнении с нимодипином при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца

Н. А. Хайлов

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Сочетанная сосудистая патология мозга и сердца рассматривается как осложнение инсульта или инфаркта миокарда, отличается наиболее высокой степенью смертности (в 2–4 раза) по сравнению с отдельными видами сосудистой патологии указанных органов. Цель исследования заключалась в сравнительном изучении влияния конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином, афобазола и нимодипина на мозговое кровообращение крыс в условиях отдельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

Методы. Использована методика регистрации локального кровотока в теменной области коры головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра фирмы Transonic System Inc. (США). Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы ВЮРАК (США), соединенным с персональным компьютером.

Результаты. Проведенное исследование показало, что конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином (1 мг/кг, в/в) вызывает увеличение локального мозгового кровотока у крыс в условиях глобальной переходящей ишемии мозга (32,7%), экспериментального инфаркта миокарда (51,4%) и при сочетанной сосудистой патологии (30,7%) в отличие от ложнопериоперированных животных. Афобазол у ложнопериоперированных крыс вызывает небольшое увеличение мозгового кровотока в коре мозга крыс (13,2%), у крыс в условиях ишемического поражения мозга увеличение кровотока составило 31,5% ($p \leq 0,05$), в условиях инфаркта миокарда — 30,7%, а при ишемии мозга на фоне инфаркта — 95,5%. Цереброваскулярный эффект афобазола изучали в условиях сочетанной сосудистой патологии сердца и мозга на фоне блокады ГАМК_A-рецепторов бикукуллином или пикротоксином. В этих условиях цереброваскулярные эффекты афобазола не проявляются или значительно ослабляются, т.е. реализуются через ГАМК-ергические механизмы. Нимодипин проявляет цереброваскулярные свойства у крыс интактных (36,6%), в условиях глобальной переходящей ишемии мозга (44,3%), в меньшей степени на фоне инфаркта миокарда (21,6%) и не проявляет их в условиях сочетанной сосудистой патологии.

Выводы. 1. Конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином обладает цереброваскулярной активностью у крыс в условиях отдельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

2. Азобазол в значительно большей степени усиливает кровоснабжение мозга при сочетанной сосудистой патологии. 3. Нимодипин увеличивает мозговой кровоток у животных интактных и при ишемии головного мозга, но уменьшает его у животных при сочетанной сосудистой патологии сердца и мозга.

Фармакологическая коррекция дисфункции эндотелия и системного воспаления при экспериментальном дефиците магния

М. В. Харитонов, А. А. Спасов, А. А. Желтова, И. Н. Иежица, А. А. Озеров

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Целью данного исследования являлся сравнительный анализ результатов фармакологической коррекции дисфункции эндотелия и системного воспаления, вызванных алиментарным дефицитом магния (Mg).

Эксперименты выполнены на 50 крысах-самцах, 43 из которых в течение 2 месяцев получали диету, не содержащую Mg, и деионизированную воду для питья. После снижения концентрации магния в эритроцитах ниже 1,2 мМ/л считалось, что у животных развился дефицит магния. Далее 7 животных продолжали получать только Mg-дефицитную диету, остальным, помимо диеты, перорально вводили органические (Mg L-аспарагинат, Mg N-ацетилтауринат, Mg оксидутират) и неорганические (Mg хлорид, Mg сульфат) соединения в дозе 50 мг элементарного Mg на кг массы тела. Контрольная группа животных ($n = 7$) получала полноценный магнийсбалансированный рацион (0,5 г элементарного магния на кг диеты). Через 2 недели введения оценивали следующие показатели: эндотелийзависимую вазорелаксацию (по методу Покровского), с помощью ИФА измеряли активность eNOs, концентрацию эндотелина-1-21 (ЭТ-1), С-реактивного белка, TNF- α , VCAM-1. Концентрацию Mg определяли по цветной реакции с титановым желтым по Меньшикову (1987).

К концу 2-го месяца эксперимента у животных, получавших Mg-дефицитную диету, концентрация Mg в эритроцитах снизилась на 45 %, что сопровождалось ослаблением эндотелийзависимой вазодилатации в 3,6 раза, снижением активности eNOs (в 2,7 раз) и ростом концентрации С-реактивного белка (в 4 раза), ЭТ-1 (в 1,8 раза), VCAM-1 (в 1,4 раза), TNF- α (на 26 %), по сравнению с группой, получавшей Mg-сбалансированную диету. Таким образом, полученные данные подтверждают взаимосвязь между дефицитом Mg и развитием эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. Изучаемые соединения магния приводили к компенсации магниевого дефицита, уменьшали интенсивность системного воспаления, восстанавливали до нормальных значений способность к эндотелийзависимой вазодилатации, нормализовывали активность eNOs и снижали уровень эндотелина. По влиянию на большинство показателей Mg L-аспарагинат, Mg N-ацетилтауринат и Mg оксидутират были более эффективными, чем Mg хлорид и сульфат.

Таким образом, органические соединения Mg продемонстрировали более высокую эффективность при коррекции эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, чем неорганические.

Фармакоэкономическая оценка использования пиявиты в комплексной терапии больных диабетической ретинопатией

Р. Х. Хафизьянова, А. Р. Гилязова, А. Н. Самойлов, И. М. Бурькин

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Цель. Фармакоэкономическая оценка использования лекарственного препарата пиявит в комплексной терапии диабетической ретинопатии с макулярным отеком.

Методы. Рандомизированное контролируемое исследование включало 122 больных с диабетической ретинопатией, разделенных на четыре группы: первая — получала базисную терапию и исследуемый препарат, второй назначали совместно базисную терапию, курс лечения пиявитом и лазеркоагуляцию сетчатки,

третья — получала комбинацию базисной терапии и хирургического лечения, четвертая группа контроля получала средства базисной терапии. Клинико-экономический анализ проводили с использованием метода затраты — эффективность, не прямые затраты считали одинаковыми и не учитывали. Величину терапевтического эффекта оценивали по изменению остроты зрения и высоте макулярного отека.

Результаты. Величина клинико-экономического эффекта по изменению остроты зрения разных технологий была неоднозначной. В группе контроля значение коэффициента затраты эффективности составила 4552,8 руб. Эффект базисной терапии на остроту зрения был статистически не достоверен. Лазерная коагуляция сетчатки имела самый высокий коэффициент затраты — эффективность. Достоверный статистический эффект наблюдался в группах, получавших в составе комплексной терапии пиявит и комплексное применение пиявита и лазеркоагуляции сетчатки. Комплексная терапия с применением пиявита была фармакоэкономически наиболее эффективной и превышала аналогичный показатель для группы лазеркоагуляции в 12,1 раза. По эффективности лечения с использованием пиявита и пиявита совместно с лазеркоагуляцией сетчатки было сходным, однако по коэффициенту затраты эффективность пиявит был эффективней в 4,08 раз. Фармакоэкономическая оценка изменения объективных показателей выявила низкую эффективность и наименьшие значения коэффициента затраты-эффективность (2,66 руб.) в группе, получавшей только базисную терапию. Высокая стоимость лазеркоагуляции сетчатки и умеренный эффект обусловил высокую величину затрато-эффективности этой технологии (89,96 руб.). Включение в состав комплексного лечения препарата пиявит увеличивала эффективность терапии в 3,8 раза, а коэффициента затраты эффективность — в 4,3 раза.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют об обоснованности более широкого использования нового лекарственного препарата пиявит в составе комплексного лечения пациентов диабетической ретинопатией с макулярным отеком.

Эффективность применения ксимедона при лечении венозных трофических язв с позиции фармакоэкономики

Р. Х. Хафизьянова, М. В. Ларионов, И. М. Бурькин

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Цель. Оценить фармакоэкономические аспекты включения препарата ксимедона в состав комплексного лечения больных с декомпенсированными формами хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Методы. Проведена терапия 126 пациентов, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 59 пациентов, получавших ксимедон в составе комплексного лечения (500 мг 3 раза в день). Вторую группу составили 67 пациентов, проходивших курс общепринятой базисной терапии. В качестве критерия клинической эффективности при проведении фармакоэкономических исследований был выбран показатель, относящийся к группе прямых клинических эффектов, — площадь эпителизации трофических язв. В качестве метода клинико-экономического анализа был выбран метод «затраты — эффективность».

Результаты. В результате проведенного исследования было определено, что наибольшие затраты для достижения минимального положительного результата (в данном исследовании — эпителизация трофических язв <50 % от их первоначальной площади) необходимо выполнить во второй группе (базис). Коэффициент «затраты — эффективность» составил 7283,24. В первой группе рассматриваемый показатель оказался значительно меньше и составил 5811,22, то есть при включении ксимедона в состав комплексной терапии для достижения минимального положительного результата (эпителизация <50 %), а также для улучшения эффективности лечения на один балл (эффективность терапии оценивалась по трехбалльной системе) необходимо затратить на 1472,02 руб. меньше.

Выводы. Таким образом, проведенный клинико-экономический анализ демонстрирует экономическую целесообразность

включения в состав комплексной терапии больных с венозными трофическими язвами ксимедона.

Улучшение свойств Варфарина путем его комплексования с растительными метаболитами

М. В. Хвостов¹, Т. Г. Толстикова¹, Г. И. Лифшиц²,
О. С. Федорова², А. А. Чернонос², А. В. Душкин³,
Е. С. Метелева³

¹ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» СО РАН, Новосибирск;

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск;

³Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск

Целью настоящего исследования стало увеличение растворимости в воде широко используемого в медицинской практике антикоагулянта варфарина (ВФ), улучшение его биодоступности и снижение побочных свойств путем комплексования с растительными метаболитами — глицирризиновой кислотой (ГК) и арабиногалактаном (АГ).

В работе использовали самок крыс Вистар, массой 180–220 г. Комплексы синтезированы механохимическим способом при соотношении ВФ:метаболиты 1:10 по массе. Агенты вводили внутривенно, для растворения ВФ дополнительно использовали Tween 80. Доза комплексов 20 мг/кг (доза ВФ 2 мг/кг), чистый ВФ 2 мг/кг. Основным исследуемым параметром — протромбиновое время (ПВ), которое регистрировали с использованием стандартного набора на коагулометре clot 1А. Определение концентрации варфарина в плазме проводили на масс-спектрометре Agilent 6410 QQQ после однократного введения через 1, 8, 10, 12, 24, 48, 72 ч.

Комплекс ВФ:ГК. Растворимость ВФ повысилась в 14 раз. Повышение ПВ, сопоставимого с ВФ через 24 ч, было достигнуто после третьего введения (спустя 54 ч от начала эксперимента). Комплекс ВФ:АГ. Растворимость ВФ повысилась в 5,3 раза. Через 24 ч после однократного введения ПВ составило 30 с (контроль — 11,63 с). Для чистого ВФ этот показатель составил 42 с, что на 28,5% больше чем у комплекса. Однако, через 48 ч после однократного введения ПВ для обоих агентов было одинаковым — 21 с. Фармакокинетика изучена только для наиболее эффективного комплекса ВФ:АГ в сравнении с чистым ВФ. Нарастание концентраций изучаемых соединений происходит аналогичным образом, однако C_{max} для ВФ достигается на 7 ч быстрее (T_{max}), чем для ВФ в комплексе с АГ. Через 24 ч концентрации выравниваются. При элиминации же наблюдается обратная зависимость, т.е. чистый ВФ выводится медленнее, чем ВФ в комплексе. Это подтверждается величиной клиренса (CL) ВФ в комплексе большей на 27% по сравнению с чистым ВФ. Среднее время удерживания (MRT) также меньше у ВФ в комплексе.

Таким образом, комплексование с ГК и АГ повышает растворимость ВФ в 14 и 5,3 раза, соответственно. Для эффективного комплекса ВФ:АГ показано более плавное наступление антикоагулянтного эффекта и меньшее время нахождения в организме. Обнаруженные свойства комплекса могут помочь снизить риск развития кровотечений во время проведения антикоагулянтной терапии, снизить вероятность кумуляции и ускорить, при необходимости, элиминацию варфарина из организма.

Антиаритмическая активность и идентификация генов-мишеней 5-амино-экто-3-аза-трицикло-[5.2.1.02,6]декан-4-она на модели аритмий *in vivo*

Р. Ю. Хисамутдинова, Ю. В. Вахитова,
Ф. С. Зарудий, Н. Ж. Басченко

ФГБУН «Институт органической химии» УНЦ РАН, Уфа

Элементарные явления, происходящие на мембранном уровне, непосредственно участвуют в формировании электрофизиологических процессов при нормальной и патологической деятельности сердца. Целью работы было изучение антиаритмической активности и молекулярных механизмов действия 5-амино-экто-3-азатрицикло[5.2.1.02,6]декан-4-она (P-11).

Антиаритмические свойства P-11 исследовали на хлоридкальциевой, аконитиновой, хлоридбариевой и строфантиновой моделях аритмий, при внутривенном профилактическом его введении. С целью идентификации генов-мишеней P-11 были использованы экспрессионные микрочипы Atlas™ Rat cDNA Expression Array (7738-1; BD Biosciences, США) на аконитиновой модели аритмии при условии восстановления синусового ритма.

Установлено, что 5-амино-экто-3-азатрицикло[5.2.1.02,6]декан-4-он обладает выраженной антиаритмической активностью на моделях, воспроизводящих различные нарушения ритма сердца, включая наиболее опасную для жизни — фибрилляцию. Сравнительный анализ изменений экспрессионного статуса генов в сердце крыс, индуцированных внутривенным введением P-11 в дозе ED50 (0,3 мг/кг) на фоне моделируемой *in vivo* аритмии, выявил 16 генов, воспроизводимо меняющих уровень экспрессии. Регулируемые препаратом гены кодируют белки внеклеточного матрикса (glypican 1; tissue inhibitor of metalloproteinase 2,3), внутриклеточного сигналинга (rho GTPase activating protein 7; protein tyrosine phosphatase 4a1; phosphodiesterase 4D; PI3-kinase regulatory subunit alpha; guanine nucleotide binding protein α 12), гликолиза (phosphofructokinase I), межклеточного взаимодействия (junction plakoglobin), системы гемостаза (tissue plasminogen activator), мембранно-связанных насосов и транспортеров (Solute carrier family 16, member 1; ATPase, Na⁺/K⁺ transporting), и других (c-fos proto-oncogene; telomerase protein component 1; Annexin 1).

Таким образом, полученные нами данные об избирательном влиянии P-11 на гены, продукты которых вовлечены в механизмы аритмогенеза, позволяют рассматривать это соединение в качестве перспективного средства патогенетически ориентированной фармакотерапии аритмий.

Влияние β -адреноблокаторов III поколения на обмен полиаминов в миокарде при моделировании регенераторно-пластической сердечной недостаточности у крыс

Д. П. Хлопонин, Ю. С. Макляков, Ю. Н. Кротова,
П. А. Хлопонин, Н. Ю. Саенко

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель. Изучение динамики содержания полиаминов (ПА) в миокарде при развитии сердечной недостаточности (СН) у крыс и анализ влияния на нее β -адреноблокаторов (АБ) небиволола (Н) и карведилола (К).

Методы. СН у 96 белых беспородных крыс-самцов моделировали путем дробного (6-кратного) в течение 2 недель введения доксорубина (Д) в курсовой дозе 15 мг/кг внутривенно. В течение всего срока наблюдения животные ежедневно получали Н (1 и 10 мг/кг/сут *per os*) или К (10 и 100 мг/кг/сут *per os*). Забор материала (миокард левого желудочка) осуществляли на 10-й неделе эксперимента. Определение уровней ПА в гомогенатах миокарда производили методом HPLC с обращенной фазой (G. Wu, 1998) на жидкостном хроматографе ThermoQuest (Spectra System, Италия).

Результаты. При развитии Д-индуцированной СН у крыс наблюдалась вариабельная модуляция кардиального уровня ПА по сравнению с контролем, характеризующаяся существенным повышением содержания путресцина (П) с $3,31 \pm 0,53$ до $6,05 \pm 0,64$ нмоль/г ткани ($p < 0,05$) и значительным снижением — высших ПА (спермидина (СПД) — с $471,11 \pm 35,6$ до $206,96 \pm 28,77$ и спермина (СП) — с $357,55 \pm 31,1$ до $200,34 \pm 26,65$ нмоль/г ($p < 0,05$). Прием как Н, так и К приводил к обратному эффекту, частично нивелируя и восстанавливая нарушенный при СН баланс между содержанием в миокарде П и высших ПА. Так, уровень П на фоне Н (1 мг/кг/сут) и К (10 мг/кг/сут) снижался на 25 и 37% (до $4,52 \pm 0,65$ и $3,81 \pm 0,37$ нмоль/г, соответственно), а высших ПА, наоборот, значительно повышался: СПД — на 84,1 и 84% (до $380,92 \pm 39,04$ и $380,8 \pm 34,9$ нмоль/г; $p < 0,05$) и СП — на 47 и 25% (до $294,6 \pm 27,1$ и $251,7 \pm 28,6$ нмоль/г; $p < 0,05$), для Н и К,

соответственно. Увеличение доз АБ на порядок заметных преимуществ, по сравнению со стандартными, не имело.

Выводы. Таким образом, прием Н и К сопряжен с частичным восстановлением нарушенного при СН кардиального баланса ПА. Динамика содержания ПА в миокарде при СН и ее реверсия на фоне АБ, характеризующаяся относительным увеличением уровня СПД и СП, сдерживающих проапоптотический эффект П и, возможно, стимулирующих процессы клеточной пролиферации в миокарде, объяснима с позиций амбивалентной роли этих метаболитов аргинина в процессах клеточного роста и гибели. Это согласуется с нашими электронно-микроскопическими данными о повышении пролиферативного потенциала кардиомиоцитов (активация ацитокинетического деления с увеличением количества 2-ядерных кардиомиоцитов) на фоне Н и К и может выступать в качестве одной из составляющих кардиопротекторного действия АБ.

Опыт успешного применения препарата Деринат в терапии очаговой склеродермии

Л. Е. Хмара, З. А. Кузина, Е. С. Иванцова, Д. С. Иванцова

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», Ростов-на-Дону

Цель. Оценить эффективность Дерината в комплексном лечении очаговой склеродермии.

Методы. Наблюдали 16 больных с очаговой склеродермией в возрасте от 4 до 56 лет. У пациентов изучали данные анамнеза, общеклинические, рентгенологические и биохимические показатели (уровень церулоплазмينا в плазме крови, С-реактивный белок). Обязательным этапом комплексного лечения являлась консультация врача-вертебролога и возможная коррекция патологии позвоночника. Помимо базисной терапии (курсы инъекций пенициллина, сосудистые препараты, метаболическая терапия, средства наружного лечения, физиотерапевтические процедуры) вводили Деринат (1,5 % раствор 5,0 мл в/м) № 10 от 2 до 4 курсов в зависимости от тяжести заболевания. Деринат — биологически активное вещество, представляющее собой натриевую соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК- Na), растворенную в 0,1 % поваренной соли. Иммуномодулирующий эффект Дерината обусловлен способностью препарата восстанавливать и активизировать перестройку иммунных сил, стимулировать генсвязывающую активность иммунной системы, В-звена лимфоцитов, Т-хелперов и клеток макроцитарно-макрофагальной системы. Препарат обладает высокими репаративными и регенеративными свойствами, стимулирует дренажно-детоксицирующую функцию лимфатической системы, в первую очередь, в очаге воспаления, нормализует состояние органов и тканей при дистрофиях сосудистого поражения. Препарат хорошо переносится и может назначаться детям с первых лет жизни.

Результаты. Констатировали более быструю положительную клиническую динамику в очагах поражения кожи (исчезновение или уменьшение венчика периферического роста, изменение цвета, уменьшение площади, количества и глубины участков поражения, уменьшение атрофии, индурации, жжения, дискомфорта в очагах). Наблюдали положительную биохимическую динамику: до лечения снижение уровня церулоплазмينا составляло $0,31 \pm 0,23$ ед. ($P < 0,001$), к концу терапии: $0,48 \pm 0,2$ ед. ($P < 0,001$). С-реактивный белок превышал норму в среднем на 28 %, после 2–4 курсов терапии с включением Дерината показатель приходил в норму (5 мг/л). Осложнений и побочных действий не наблюдали.

Выводы. Проведенное исследование показало успешное применение в комплексной терапии очаговой склеродермии препарата Деринат, что выражалось в положительной клинической и биохимической динамике, длительной ремиссии, также отмечена его хорошая переносимость в виду отсутствия побочных эффектов и осложнений. Это позволяет нам рекомендовать включение Дерината в комплексную терапию очаговой склеродермии.

Кардиотропное средство таурепар (л-фенилалкильное производное таурина)

Л. К. Хныченко, Н. С. Сапронов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Каждый фактор среды, действующий на организм, в силу особенностей своей природы вызывает ответную специфическую реакцию, адекватную качеству и силе раздражения, но в любой такой реакции, как остающейся в физиологических пределах, так и патологической, обязательно присутствует неспецифический компонент, характеризующийся состоянием напряжения или стресса. При разработке методов фармакологической коррекции усилия направляются преимущественно на специфическую составляющую патологического процесса. Однако для повышения эффективности фармакотерапии при нарушениях обменных процессов необходимо целенаправленно воздействовать и на неспецифическую составляющую патологического процесса стрессорного характера. Цель исследования — оценить характер нарушений тканевого метаболизма при повреждениях миокарда, обусловленных совокупным действием стресса и ишемии, и обосновать терапевтический эффект препарата метаболического типа действия — таурепара.

В опытах на крысах-самцах массой 220–240 г на моделях генерализованной электростимуляции в сочетании с иммобилизацией и экспериментальном инфаркте миокарда, вызванном окклюзией нисходящей левой коронарной артерии оценивали состояние энергетических процессов по содержанию креатинфосфата (КФ) активности ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ); интенсивность процессов перекисного окисления липидов — по концентрации малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК); состояние системы антиоксидантной защиты — по активности супероксиддисмутазы (СОД) и содержанию восстановленного глутатиона (ВГ).

Установлено, что при терапии таурепаром (25 мг/кг) восстанавливалась активность ферментов энергетического обмена и антиоксидантной защиты, устранялся дефицит КФ, снижалась интенсивность ПОЛ. Нормализация метаболических сдвигов коррелировала с восстановлением электрофизиологических процессов в левом желудочке сердца.

Применение препаратов метаболического типа действия имеет многообещающие перспективы, поскольку они нормализуют основу жизнедеятельности клетки и ее энергетический статус, определяющий многие функции в организме.

Пектины с разной молекулярной массой, как энтеросорбенты ионов кадмия в сравнении с лекарственными препаратами

Е. В. Хожаенко¹, К. Е. Макарова², Р. Ю. Хотимченко²

¹Дальневосточный федеральный университет, Владивосток;

²Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток

Цель. Сравнительная оценка кадмий-связывающая активность пектинов с разной молекулярной массой и лекарственных препаратов-энтеросорбентов.

Методы. По оригинальной запатентованной методике методом поэтапного гетерофазного гидролиза были получены кальциевые соли средне-, низко- и высокомолекулярных пектинов. Методом эксклюзионной ВЭЖХ на колонке Shodex Asahipak GS-320 7E было определено молекулярно-массовое распределение образцов: низкомолекулярный пектат кальция (5–10 кДа), средномолекулярный пектат кальция (12–20 кДа), высокомолекулярный пектат кальция (48,6 кДа). В качестве препаратов сравнения использовали микрокристаллическая целлюлоза, полифепан, активированный уголь. Для оценки кадмий-связывающей активности в емкость, содержащую раствор сульфат кадмия с концентрацией 50–1200 мг/л, добавляли 10 мл 0,25 % суспензии исследуемых препаратов и 1 мл 1,0 М ацетатного буфера со значением pH 6,0. Объем смеси доводили до 20 мл водой дистиллированной. Затем смесь инкубировали при постоянном перемешивании в течение 60 мин при контроле $t = 22–24$ °С. После инкубации раствор с несвязавшимся кадмием отделяли фильтрованием через гидрофиль-

ный фильтр Ompiroges диаметром пор 5,0 мкм. В фильтрате определяли концентрацию кадмия комплексометрическим методом. Расчет параметров сорбции проводили по результатам трех повторных экспериментов при помощи математической модели Лэнгмюра с вычислением максимальной сорбционной емкости и константа сорбции по отношению к ионам кадмия.

Результаты. Максимальная сорбционная емкость низко-, средне-, высокомолекулярных пектатов кальция составила: $323,39 \pm 5,89$, $288,88 \pm 2,60$ и $268,58 \pm 2,59$ мг/г соответственно. Константа сорбции для вышеперечисленных образцов была $0,0031 \pm 0,000067$, $0,0035 \pm 0,000031$ и $0,0037 \pm 0,000033$ л/мг. Максимальная сорбционная емкость препаратов сравнения: активированного угля составила $18,044 \pm 1,24$ мг/г, константа сорбции — $0,025 \pm 0,00023$ л/мг, у полифепана и микрокристаллической целлюлозы кадмий-связывающей активности выявлено не было.

Выводы. Кадмий-связывающая активность пектатов с разной молекулярной массой значительно превосходит таковую препаратов сравнения. Способность связывать ионы кадмия увеличивается у пектинов с уменьшением их молекулярной массы. Таким образом, низкомолекулярные пектины могут быть использованы для связывания и выведения из организма человека ионов кадмия.

Клиническая эффективность симвастатина в комплексной терапии ишемического инсульта

А. Л. Хохлов¹, А. Ю. Малыгин²

¹Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль;

²Клиническая больница № 8, Ярославль

Цель. Оценить у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом (ИИ) частоту повторных кардиоваскулярных событий, смертность, динамику эндотелиальной дисфункции, неврологического дефицита и функционального состояния почек при назначении симвастатина (Зокор-форте 40 мг).

Методы. В исследование включено 210 пациентов обоего пола, средний возраст — $65,55 \pm 8,2$ лет, с впервые возникшим ИИ. Пациенты были рандомизированы в две группы наблюдения: I группа — 105 пациентов, получавших стандартное лечение ИИ, группа II — 105 человек, дополнительно получавших 40 мг симвастатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Период наблюдения — 12 мес. Проводилось комплексное обследование в первые трое суток (визит включения), на 90-й, 180-й и 360-й день исследования. Определяли уровни общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, производилась оценка неврологического статуса по шкалам MMSE и NIHSS, Скандинавской шкале. Всем пациентам в 1-й, 7-й, 21-й, 90-й, 180-й и 360-й дни проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме. Определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD.

Результаты. Комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 64 случаях в I группе (60,9 %), и в 49 (46,6 %) во II ($p = 0,037$). На протяжении исследования в группе I показатели липидного спектра не менялись. В группе II отмечено снижение уровней ОХ, ЛПНП, ТГ уже на 90 сутки наблюдения с последующим высокодоверительным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 360 дню. Оценка неврологического статуса по NIHSS, MMSE и скандинавской шкалам продемонстрировала достоверно более быструю положительную его динамику у пациентов, принимавших симвастатин. В этой же группе отмечено более значительное и быстрое уменьшение в плазме клеток десквамированного эндотелия. В группе I наблюдалось некоторое увеличение СКФ к 90 суткам наблюдения ($p > 0,05$), с дальнейшим статистически незначимым ростом. В группе II достоверное повышение СКФ отмечено на протяжении всего периода наблюдения.

Выводы. Назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ИИ, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией, способствует уменьшению проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного снижения количества циркулирующих клеток десквамированного эндотелия, ассоциированного с улучшением функции почек; а также отчетливой положительной динамикой регресса неврологического дефицита.

Фармакологические мишени репродуктивной системы человека в бесклеточных и клеточных моделях

П. П. Хохлов, Л. В. Жукова-Ульямс, П. Д. Шабанов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Цель. Последнее время получают всё большее распространение методы так называемой «*in vitro*» фармакологии. От былых экспериментов на перфузируемых органах изучение лекарств перешло на уровень отдельных тканей и клеток в культурах, а также выделенных субклеточных структур и отдельных молекул. На основании анализа данных литературы с учетом имеющегося опыта экспериментальных исследований в данной области и инструментальных ресурсов можно сделать ряд заключений об актуальности, перспективности и осуществимости определенных исследований с использованием некоторых субклеточных и клеточных моделей органов репродуктивной системы человека.

Методы. В качестве субклеточных моделей целесообразно использовать микросомные препараты плаценты человека, микросомные препараты надпочечника и гонад для фармакологической оценки потенциальных регуляторов ферментативных цепей стероидогенеза и метаболизма стероидов. В качестве клеточных моделей перспективным и целесообразным следует считать использование периодических клеточных линий так называемых недифференцированных клеток эндометрия человека.

Результаты. Использование субклеточных и клеточных моделей в изучении фармакологических мишеней репродуктивной системы может быть эффективным в сочетании с применением точных количественных методов определения параметров моделей. Субклеточные, в первую очередь микросомальные, модели гонад, эндометрия, плаценты и, возможно, надпочечника, эффективно применяются в исследовании ингибирования и модуляции генеза и метаболизма стероидов, что важно для лечения онкозаболеваний, патологий гормональной недостаточности желез внутренней секреции и эндометрия. Модели в виде клеточных линий оправданы при анализе экспрессии мембранных и цитоплазматических рецепторов, пролиферативной и дифференцировочной активности, апоптоза.

Выводы. Целесообразно оценить воздействие на органы — мишени препаратов, которые считаются преимущественно иммуноотропными: препараты природных и рекомбинантных цитокинов, факторов роста и факторов трансформации клеток.

Определение субклеточных мишеней фармакологической коррекции при аутоиммунных поражениях эндокринных органов человека

П. П. Хохлов, П. Д. Шабанов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Вопросы фармакологической коррекции аутоиммунных заболеваний в последние годы приобретают всё возрастающую актуальность. Первым поколением лекарств для фармакотерапии аутоиммунных болезней были неспецифические иммунодепрессанты. В настоящее время используют широкий спектр иммуномодуляторов, которые подразделяют на так называемые «большие» и «малые» иммунодепрессанты и иммуностимуляторы. Среди иммунодепрессантов фигурируют антиметаболиты и блокаторы синтеза пуриновых, пиримидиновых и других азотистых оснований, глюкокортикоиды и антибиотики. Получили распространение антилимфоцитарные и антиген-направленные моноклональные антитела. Для стимуляции иммунной системы применяют эндогенные иммуностимуляторы и их синтетические аналоги: интерфероны, иммуноглобулины и интерлейкины. Особенностью фармакотерапии эндокринных, в том числе аутоиммунных заболеваний является обстоятельство, что иммуноотропное воздействие не дает эффекта и лекарственная терапия обеспечивается практически исключительно гормональными препаратами. Поиск потенциальных мишеней фармакологического воздействия на молекулярном, клеточном и субклеточном уровнях требует знания на том же уровне мишеней аутоиммунной атаки, что составило цель исследования.

Для решения вопроса использовали методы препаративного фракционирования образцов тканей и клеток поражаемых при эндокринных заболеваниях органов. В качестве тестовых реагентов применяли иммунные сыворотки и органоспецифичные аутоантигены пациентов с аутоиммунными синдромами. Степень аффинитета между аутоантигенами и фракциями органов-мишеней оценивали при помощи твердофазной иммуоферментной реакции (ТИФА).

В результате исследования выяснено, что при аутоиммунных поражениях надпочечника и половых желез человека во всех случаях мишенями аутоиммунной атаки являются микросомальные фракции стероидогенных клеток соответственно коры надпочечника, гранулезных клеток яичника женщин и клеток Лейдига яичка мужчин. Фракции микросом представляют собой основные носители связанных с мембранами ферментов стероидогенеза и метаболизма стероидов.

На основании результатов исследования следует вывод о том, что агентами фармакологической коррекции должны быть в первую очередь модуляторы активности ферментов, а также активаторы экспрессии их генов. Это справедливо для органоспецифичных поражений надпочечника и половых желез, а также в случае полиэндокринного синдрома.

Влияние антидепрессантов на измененное поведение у крыс после острого витального стресса

С. Г. Цикунов, А. Г. Кусов, А. Г. Пшеничная, Г. В. Безнин, Н. Н. Ключева, С. Г. Белокоскова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Основными симптомами посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) являются тревожно — депрессивные состояния и повышенная агрессивность. Наиболее адекватными моделями ПТСР принято считать модели, не связанные с физическим воздействием. Хотя механизмы развития ПТСР остаются не ясны, для их лечения предпринимаются попытки использования антидепрессантов. Целью работы явилось исследование особенностей вовлеченности норадренергической, серотонинергической и дофаминергической систем мозга в измененное психической травмой эмоциональное поведение крыс.

Психическая травма (ПТ) моделировалась переживанием ситуации гибели партнера от действий хищника. После воздействия со следующего дня животным ежедневно внутрибрюшинно вводили миансерин (блокатор пресинаптических адренорецепторов), флуоксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина), пирибедил (агонист D₂, D₃ рецепторов). В качестве контроля использовали введение в аналогичных объемах и условиях физиологического раствора крысам, пережившим ПТ. Интактные животные служили контролем ко всем группам, которым производились инъекции. Через неделю исследовали их поведение в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «интродер-резидент» и тесте принудительного плавания Порсолта.

У животных переживших стресс угрозы жизни и получавших физиологический раствор, выявлено достоверное снижение исследовательской деятельности, увеличение тревожности, депрессивности и агрессивности в сравнении с интактным контролем. Вероятность исследования «норок» в тесте «открытое поле» достоверно возрастала у животных, которым вводили флуоксетин и пирибедил по отношению к контролю с физиологическим раствором. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» у крыс, получавших миансерин и флуоксетин, снижался ($p \leq 0,05$) уровень тревожности. Эти же препараты приводили к уменьшению ($p \leq 0,05$) длительности иммобильности в тесте Порсолта. Патологически увеличенная стрессом угрозы жизни агрессивность снижалась пирибедилом и достигала уровня интактного контроля.

Фармакологическая коррекция показала, что нарушенная исследовательская деятельность восстанавливается при активации серотонин — и дофаминергических систем мозга. Усиление норадрен — и серотонинергической передачи приводит к достоверному снижению признаков тревожно — депрессивных состояний у крыс. Формирующаяся после ПТ у животных патологическая агрессия уменьшается при влиянии на D₂, D₃ рецепторы.

Поиск потенциальных р-FOX ингибиторов в ряду производных 1,2,5-триметилпиперидина и 2,2,6-тетраметилпиперидина

И. Б. Цорин, М. Б. Витнова, С. А. Крыжановский, Л. М. Косточка

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В настоящее время в клинике хронической коронарной болезни сердца большое внимание уделяется лекарственным средствам, обладающим способностью восстанавливать функциональную активность ишемизированного миокарда посредством подавления аномального метаболизма свободных жирных кислот в кардиомиоцитах. Эта группа лекарственных средств, к которым относятся триметазидин и ранолозин, получила название парциальные ингибиторы свободных жирных кислот — р-FOX ингибиторы (partial fatty acid oxidation inhibitors). Цель настоящей работы — поиск потенциальных р-FOX ингибиторов в ряду 1,2,5-триметилпиперидина и 2,2,6-тетраметилпиперидина.

Опыты по оценке антиишемической активности производных пиперидина (соединения ЛК-830, -908, -940 и др.) проводились на модели, предложенной S. Yamamoto, воспроизводящей острую эндокардиальную ишемию у крыс, а также на модели хронической ишемии миокарда у крыс. В качестве препарата сравнения использовали триметазидин. Эндокардиальную ишемию миокарда вызывали инфузией изопроterenолола (20 мкг/кг/мин) в течение 5 мин. Об интенсивности ишемического повреждения судили по величине депрессии сегмента ST на ЭКГ. Хроническую ишемию миокарда вызывали изопроterenололом (25 мг/кг/сут, в/б в течение 2 дней).

При изучении противоишемической активности соединений на модели острой эндокардиальной ишемии миокарда показано, что в контрольной серии экспериментов через 5 мин от начала инфузии изопроterenолола развивается статистически значимая ($P < 0,01$) депрессия сегмента ST. На этой модели наиболее эффективным оказалось соединение ЛК-940 (6 мг/кг, в/в), которое статистически значимо ($P < 0,05$) по сравнению с контролем препятствует депрессии сегмента ST на ЭКГ. На модели хронической ишемии миокарда из изученных соединений наиболее активным оказалось соединение ЛК-908 (15 мг/кг/сут, в/б в течение 28 дней), которое, также как и эталонный препарат триметазидин (15 мг/кг/сут, в/б в течение 28 дней) статистически значимо ($P < 0,05$) препятствовало подъему сегмента ST на ЭКГ.

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлен и отобран ряд соединений-лидеров (ЛК-908 и ЛК-940), потенциально обладающих свойствами р-FOX ингибиторов, перспективных в плане дальнейшего изучения их антиишемической активности.

Влияние производных этоксибензотиазола на структуру индивидуального поведения животных в обычных и осложненных острой гипоксией условиях

Е. Г. Цублова¹, Т. Н. Иванова²

¹Брянский государственный университет им. акад. И. Г. Петровского, Брянск;

²Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва

Цель. Оценить влияние новых этоксипроизводных бензотиазола на структуру индивидуального поведения лабораторных животных в обычных условиях и при воздействии острой гипоксической гипоксии и гиперкапнии.

Методы. Опыты были проведены на белых нелинейных мышцах-самцах массой 20 – 24 г. Исследованные этоксипроизводные бензотиазола с шифрами ЭАБТИ- вводили за 1 ч до проведения эксперимента в дозах, эффективных на модели острой гипоксической гипоксии и гиперкапнии. Контрольным животным тем же путем и в те же сроки вводили равный объем растворителя. Острую гипоксическую гипоксию моделировали в герметически закрывающихся емкостях объемом 250 мл. Структуру индивиду-

дуального поведения оценивали по методике «открытого поля» в обычных условиях и после воздействия острой гипоксии. Регистрировали паттерны, на основании которых рассчитывали интегральные характеристики поведения, учитывали связи между паттернами. Результаты были обработаны методами медицинской статистики.

Результаты. Все исследованные этоксипроизводные бензотиазола влияли на высшие интегративные функции головного мозга животных в обычных и осложненных острой гипоксией условиях. В частности ЭАБТИ-3 в обычных условиях повышал тонус аналитических и моторных центров коры головного мозга, устраняя при этом страх перед новой обстановкой. Остальные исследованные соединения такими особенностями не обладали, к тому же они усиливали негативный эмоциональный фон, повышая чувство тревоги. В условиях острой гипоксии полное устранение влияния этого фактора на деятельность корковых центров происходило только под влиянием ЭАБТИ-3, наряду с этим он способствовал формированию положительного эмоционального фона. ЭАБТИ-1 частично восстанавливал поведение животных до контрольных значений, нарушенных острой гипоксией, в то время как ЭАБТИ-5 усиливал стрессирующее влияние недостатка кислорода в среде на поведение животных.

Выводы. Таким образом, среди исследованных этоксипроизводных бензотиазола только ЭАБТИ-3 способствует поддержанию деятельного состояния нервных центров в обычных условиях и на фоне действия острой гипоксии, что позволяет рекомендовать дальнейшее исследование механизма его фармакологического действия.

Оценка фармакоэкономического анализа лечения хронической обструктивной болезни лёгких

И. Н. Челенкова, А. В. Свириденко, Н. Д. Бунятян, Д. Б. Утешев, Л. В. Корсун, И. Ю. Трофименко, А. В. Арутюнова

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва; Центр клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздрава России, Москва

Цель. Оценка фармакоэкономического анализа лечения ХОБЛ с применением монотерапии, и комбинации двух и трех лекарственных препаратов с учетом моделирования.

Методы. Были обследованы 3 группы больных: в схему лечения 1-й группы ($n = 27$) была включена монотерапия; 2-я группа получала комбинированное лечение из двух препаратов ($n = 29$); схема лечения 3-й группы ($n = 38$) предусматривала комбинацию трех лекарственных средств. В лечении были применены следующие препараты: цефтриаксон, клафоран, авелокс, флуимуцил, сальгим, линкомицин, беклазон, теопек, форадил, цефотаксим, цефазолин и др. Моделирование исследования проведено с помощью построения дерева решений и модели Маркова. Фармакоэкономический анализ проводился следующими методами: расчет затрат на лечение, анализ «затрат – эффективности», «стоимости – эффективности».

Результаты. Выживаемость без признаков заболевания в 1-й группе составила 76,93 %, во 2-й — 75,86 %, в 3-й — 100 %. В 1-й и 2-й группах отсутствие эффекта лечения отмечено, соответственно у 23,07 и 24,14 %. Затраты на 1 койко-дней составили, в среднем, соответственно по группам — 196,74, 91,92, 18,26 руб. Общие затраты за весь курс терапии составили в 1-й группе 47611,29 руб., во 2-й группе — 41271,84 руб., в 3-й группе — 164103,6 руб.

Выводы. Фармакоэкономическое моделирование позволило оценить клиническую эффективность выбора лекарственных препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких. Данные свидетельствовали о высокой экономической эффективности комбинаторной терапии 2 и 3 препаратов, монотерапия имела самый высокий показатель затрат на 1 койко-день и низкую эффективность, комбинация из трех препаратов показала 100 % эффективность и меньший риск возникновения побочных эффектов.

Фармакоэпидемиологические особенности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии

А. Х. Чернышева, И. С. Куликова, Д. Ш. Дубина, А. И. Мокерова

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань

Цель. Оценить соответствие назначаемой антимикробной терапии больным с внебольничной пневмонией национальным рекомендациям по лечению данной патологии.

Методы. Работа выполнена в рамках реализации Гранта Президента РФ Д. А. Медведева по государственной поддержке молодых ученых кандидатов наук за проект «Разработка алгоритма лечения внебольничных инфекций дыхательных путей» (МК-6735.2012.7). Исследование проводилось на базе терапевтического отделения городской клинической больницы № 3 им. С. М. Кирова. Объектом исследования явились истории болезни и листы назначений пациентов с внебольничной пневмонией, госпитализированные в январе – феврале 2011 г. В процессе исследования проводилась оценка соответствия проводимой антибактериальной терапии национальным рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии.

Результаты. Было проанализировано 75 историй болезни пациентов с внебольничной пневмонией. Возраст больных варьировал от 20 до 80 лет. Из них 60 % оставили мужчины. 70 % больных составили неработающие, а 30 % — учащиеся и работающие. У 50 % больных пневмония протекала на фоне сопутствующей патологии (бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка, атеросклероз аорты, наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология — сахарный диабет). В 13 % случаев внебольничная пневмония осложнилась плевритом. В процессе исследования было установлено, что предпочтение отдавалось назначению комбинации ципрофлоксацина с цефалоспорином (цефтриаксон или цефотаксим). Данная комбинация использовалась в 50 % случаев. В 31 % было зафиксировано назначение цефалоспоринов (цефазолин или цефтриаксон) совместно с метронидазолом. У 10 % больных была назначена комбинация цефалоспоринов с аминокозидами (гентамицин или амикацин). У 9 % больных в листе назначений отмечалось сочетание оксациллина с ципрофлоксацином.

Выводы. Антимикробная фармакотерапия, проводимая в терапевтическом отделении городской клинической больницы № 3 им. С. М. Кирова не соответствует стандартам и требует коррекции.

Антитромбоцитарная активность 4-метил-2,6-диизоборнилфенола при модели острой ишемии-реперфузии миокарда

Г. А. Чернышева¹, В. И. Смольякова¹, П. П. Щетинин², Т. М. Плотникова², А. В. Кучин, А. Ю. Чукичева³

¹ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск;

³Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар

Цель. Оценка влияния 4-метил-2,6-диизоборнилфенола (диборнола) на антитромбоцитарную активность сосудистой стенки при модели острой ишемии-реперфузии сердца у крыс.

Методы. Для оценки влияния диборнола на антиагрегантную активность эндотелия сосудов использовали модель ишемии-реперфузии миокарда, воспроизведенную под тиопенталовым наркозом путем наложения лигатуры на левую ветвь коронарной артерии на 40 мин с последующей реперфузией. Эксперимент проведен на 18 крысах-самцах линии Вистар массой 250 – 310 г. Ложнооперированным крысам и животным с моделью ишемии-реперфузии миокарда (контрольная группа) внутривенно вводили крахмальную слизь; животным опытной группы — диборнол в дозе 100 мг/кг в виде суспензии с крахмальной слизью. Введение диборнола начинали за 3 сут до воспроизведения модели ишемии-реперфузии миокарда и продолжали в течение последующих 5 сут. Забор сегмента брюшной аорты у животных проводили под тиопенталовым наркозом через три часа после последнего

введения диборнола или крахмальной слизи. Сегмент сосуда в течение 3 мин инкубировали в стандартизированной богатой тромбоцитами плазме (БТП), полученной от крыс-доноров, затем регистрировали амплитуду агрегации тромбоцитов, индуцированных АДФ в конечной концентрации $4 \cdot 10^{-5}$ М, нефелометрическим методом с помощью прибора АТ-02.

Результаты. У крыс-доноров амплитуда агрегации тромбоцитов, индуцированных АДФ, составила 31 ± 2 %. Инкубация донорской БТП с сегментом брюшной аорты ложнооперированных животных статистически значимо снижала этот показатель до 7 ± 1 %, что свидетельствует о выраженной антиагрегантной активности эндотелия сосудов крыс без модели патологии сердца. Амплитуда агрегации тромбоцитов, инкубированных с сегментом сосудов животных с моделью ишемии-реперфузии, не получавших лечения (контрольная группа), составляла 19 ± 1 %, что существенно (в 2,7) раза выше показателя у ложнооперированных крыс. Следовательно, использованная модель острой ишемии-реперфузии миокарда достоверно уменьшает антиагрегантную активность эндотелия сосудов. Амплитуда агрегации тромбоцитов БТП, инкубированной с сегментом сосудов крыс опытной группы, составила 10 ± 2 %, что в 2 раза ниже показателя контрольной группы животных.

Выводы. Диборнол (4-метил-2,6-диизоборнилфенол) является новым перспективным соединением из группы пространственно-загрудненных фенолов, повышает антиагрегантную активность сосудистого эндотелия при модели острой ишемии-реперфузии миокарда.

Отставленные эффекты аналога ноцицептина FGGF-NH₂ при хроническом интраназальном введении

Е. А. Чеснокова¹, А. С. Воронкова¹, Н. Ю. Сарычева¹, В. А. Дубынин¹, В. Н. Калихевич², З. А. Ардемасова², А. А. Каменский¹

¹Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва;

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

ORL1 — рецептор, родственник опиоидным; природным лигандом ORL1 является пептид ноцицептин. При внутримозговом и системном введении ноцицептина и его аналогов экспериментальным животным отмечены изменения уровня тревожности, болевой чувствительности, способности к обучению. Описан также «ноцицептиновый импринтинг», когда через три месяца после постнатального введения пептида в ЦНС подопытных животных обнаруживается изменение концентраций биогенных аминов. Целью нашей работы явилась оценка особенностей поведения белых крыс через 4 недели после хронического интраназального введения аналога ноцицептина FGGF-NH₂.

Тетрапептид FGGF-NH₂ (амидированный N-концевой фрагмент ноцицептина) вводили крысам интраназально каждый день с 1-го по 14-й дни жизни в дозе 1 мг/кг. Контрольным животным вводили растворитель (фосфатный буфер Соренсена). Изменения двигательной активности и уровня тревожности крыс регистрировали в «открытом поле со сменой освещенности» в возрасте 42 дня. Обучение крыс проводили в течение 4 дней (43–46 дни жизни) в сложном лабиринте с пищевым подкреплением.

Показано, что в «открытом поле» в сравнении с контролем у самцов опытной группы увеличены пробег и число заглядываний в «норки», у самок — число стоек и выходов в центр арены. Следовательно, баланс оборонительной и исследовательской мотиваций у животных, получавших пептид, смещен в сторону более активного изучения окружающей среды и меньшей выраженности реакций затаивания. В эксперименте с обучением отставленное влияние пептида на поведение животных в еще большей мере зависело от пола. У самцов опытной группы зарегистрировано достоверное увеличение числа ошибок и времени реакции в первый день выработки навыка. Параметры обучения самок, получавших препарат, практически не отличались от контроля.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что при интраназальном введении тетрапептид FGGF-NH₂ способен проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать отстав-

ленные изменения уровня исследовательской активности животных, их тревожности, а также способности к обучению с положительным подкреплением. Последствия введения N-концевого фрагмента ноцицептина, как и эффекты природного прототипа, в значительной мере определяются полом животных, что можно объяснить зависимостью экспрессии гена ORL1 от уровня половых гормонов (прежде всего, андрогенов).

Влияние полиморфизма гена CD40L на развитие аллергических реакций немедленного типа при применении β-лактамов антибиотиков у российских пациентов

А. О. Чикало, Д. А. Сычев, Н. Г. Бердникова, Д. В. Цыганко, В. Г. Кукес

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

Цель. Оценить влияние носительства генотипов по полиморфному маркеру –3458 A>G (rs3092952) гена CD40L на развитие кожных проявлений гиперчувствительности немедленного типа, развившихся при применении β-лактамов антибиотиков.

Методы. В основную группу включили 83 пациента с атопической формой бронхиальной астмы и с кожными проявлениями гиперчувствительности немедленного типа при применении β-лактамов антибиотиков. В контрольную группу вошло 131 человека из общей российской популяции. Все участники исследования были прогенотипированы по полиморфному маркеру –3458 A>G (rs3092952) гена CD40L методом лямбда-специфичной ПЦР после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови. Частоты генотипов в основной и контрольной группах сопоставляли с помощью метода χ^2 .

Результаты. В основной группе получили следующее распределение генотипов: GG — 8 пациентов (9,6 %), GA — 18 пациентов (21,7 %), AA — 57 пациентов (68,7 %). В контрольной группе: GG — 11 человек (7,6 %), GA — 37 человека (28,2 %), AA — 83 (64,2 %). Различия оказались статистически не значимыми: $\chi^2 = 1,158$, $p = 0,5605$.

Выводы. В результате проведенного исследования мы обнаружили статистически незначимую тенденцию к большей частоте встречаемости генотипа GG по полиморфному маркеру –3458 A>G (rs3092952) гена CD40L у пациентов, с аллергическими реакциями на бета-лактамы антибиотиков по сравнению с контрольной группой. Очевидно, что для дальнейшего поиска генетических предикторов развития аллергических реакций на β-лактамы антибиотиков необходимо увеличение выборки. Понимая, так же, что только один полиморфизм не может являться причиной серьезных нарушений в работе иммунной системы человека мы попробуем построить многофакторную модель аллергии на β-лактамы антибиотиков добавив в исследование полиморфизмы других генов-кандидатов таких как CD-40, IL-4-га и IL-4, для которых подобные ассоциации уже оценивались в других этнических группах.

Способ коррекции психофизиологических отклонений при хроническом простатите

А. Г. Чубирко, К. М. Резников, О. Ю. Ширяев

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко», Воронеж

Цель. Разработка способа коррекции психофизиологических отклонений при хроническом простатите.

Методы. Для достижения указанной цели применяли жидкость с рН $8,2 \pm 9$, и отрицательным ОВП от –475 до –550 мВ в дозе 1 мл/кг массы тела. Было обследовано 60 мужчин с диагнозом «Хронический простатит, обострение». Средний возраст пациентов составил $43,5 \pm 11,3$. Пациенты были обследованы с применением клинико-психопатологического и психометрического методов (шкалы Гамильтона для оценки тревоги и депрессии) в первые 3 дня госпитализации распределены на 2 равных группы, из которых первая получала стандартное лечение хронического простатита, а вторая группа на фоне стандартного лечения, раствор натрия хлорида с рН $8,2 \pm 9$, и отрицательным ОВП от –475

до -550 мВ (К). Результаты оценивались на 7-й и 21-й день лечения у пациентов первой группы и на 7-й и 15-й день у пациентов второй группы. Материалы обработаны статистически.

Результаты. При оценке симптомов депрессии, наиболее выраженными являются: депрессивное настроение, ипохондрия, ранняя, средняя и поздняя бессонница, суточные колебания состояния и их выраженность. В ходе лечения установлено, что снижение уровня тревоги и депрессии на 7-й день терапии проходило одинаково у пациентов обеих групп. Однако к 21-му дню лечения в 1-й группе пациентов, получавших только стандартное лечение хронического простатита, значимо снизился показатель «Суточное колебание состояния» и «Тревожное настроение», «Напряженность» в сравнении с первым днем терапии. При этом среднее значение общего балла снизилось с 11,47 до 7,27 при оценке уровня депрессии, и с 11,37 до 7,10 при оценке уровня тревоги. Во 2-й группе пациентов, получавших на фоне стандартного лечения простатита раствор К к 15-му дню терапии достоверно повысился показатель «Работоспособность» и статистически значимо снизилась выраженность симптомов «Напряженность» и «Депрессивное настроение». При этом также отмечалась редукция среднего значения общего балла с 12,30 до 6,63 при оценки уровня депрессии, и с 10,83 до 6,80 при оценке уровня тревоги.

Выводы. Таким образом, применение жидкости с рН $8,2 \div 9,0$, и отрицательным ОВП от -475 до -550 мВ при лечении хронического простатита приводит к статистически значимой редукции как отдельных симптомов, так и общего балла тревоги и депрессии, уже к 15-му дню терапии. При этом установлено, что подобные изменения при использовании стандартной схемы терапии наступают только к 21-му дню лечения.

Фенотипирование пациентов по окислительной способности печени для улучшения качества использования средств для наркоза при лапароскопической холецистэктомии

Е. А. Чуенкова, Л. Е. Зиганшина

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Цель. Поиск и разработка направлений, учитывающих индивидуальные особенности реагирования организма на лекарственные средства является важной задачей современной анестезиологии. Фенотипирование по суммарной окислительной способности печени, оценка активности микросомальных ферментов печени — одно из этих направлений. В качестве функциональной печеночной пробы, характеризующей активность монооксигеназной системы (МС) применяется антипириновый тест (АП-тест). Выяснение взаимосвязи глубины анестезии, длительности постнаркозной реабилитации и метаболической активности печени.

Методы. АП-тест был проведен 89 больным обоим полов в возрасте от 17 до 80 лет перед лапароскопической холецистэктомией. Концентрацию АП определяли в слюне через 3, 6, 9, 12 и 18 ч. Рассчитаны фармакокинетические параметры, включая период полураспада ($T_{1/2}$). По результатам антипиринового теста все больные были разделены на 2 группы: с $T_{1/2}$ менее 6 ч. (быстрые метаболизаторы) и с $T_{1/2}$ более 6 ч. (средне-медленные метаболизаторы). Всем больным была проведена лапароскопическая холецистэктомия с внутривенным введением промедола и тиопентала-натрия в различных дозах (препараты метаболизируются преимущественно в МС печени). Сравнивали отношение времени постнаркозной реабилитации и произведения доз промедола и тиопентала-натрия на 1 кг массы тела. Для статистической обработки результатов использовали пакет статистических программ SPSS 13.0.

Результаты. В выделенных группах выявлены статистически значимые различия времени от окончания операции до перевода на самостоятельное дыхание с учетом доз промедола и тиопентала-натрия. В группе средне-медленных метаболизаторов этот показатель был выше таковых быстрых метаболизаторов на 97%. При учете только доз промедола данный период времени достоверно был выше в группе средне-медленных метаболизаторов на 48%. Период времени от окончания операции до экстубации достоверно был больше в группе средне-медленных метаболизаторов, чем в группе быстрых метаболизаторов на 87% при учете доз промедола и тиопентала-натрия. При учете только доз промедола

данный период времени достоверно был выше в группе средне-медленных метаболизаторов на 68%.

Выводы. Показатели глубины анестезии и дозы используемых лекарственных средств зависят от суммарной окислительной способности печени. Для лучшего качества анестезиологического пособия целесообразно применение антипиринового теста.

Кортексин и другие пептидные нейропротекторы

П. Д. Шабанов

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Цель. В эксперименте у крыс Вистар изучали сравнительные центральные эффекты полипептидных препаратов кортексина и церебролизина при их введении в боковой желудочек мозга в дозах 1, 10 и 100 мкг и внутривентрикулярно (1 мг/кг).

Методы. Для оценки действия нейропептидов использовали набор поведенческих тестов, включая «открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт, «чужак-резидент», самостимуляция латерального гипоталамуса.

Результаты. Кортексин и церебролизин оказывали умеренное психоактивирующее действие, причем по выраженности эффектов кортексин превышал церебролизин. Это прослежено во всех использованных тестах. Сделан вывод о сходстве центральных эффектов кортексина и церебролизина при большей активности кортексина. Различия заключались в том, что при введении в желудочки мозга оба препарата оказывали умеренное анксиолитическое, а при системном введении — анксиогенное действие. Центральное обусловленное анксиолитическое действие связано с неспецифическим действием пептидов при их введении в желудочки мозга. Кроме того, во второй части исследований крысам в возрасте 4 дней внутривентрикулярно вводили кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ; 0,5 мкг/крысу), активирующий систему стресса, или белки теплового шока 70 кДа (БТШ-70; 5 мкг/крысу), выполняющие роль внутриклеточных шаперонов и обладающие антистрессорными свойствами. У половозрелых крыс в возрасте 90–100 дней оценивали эффекты ноотропных препаратов ноопепта и кортексина (1 мг/кг). Активация систем стресса и антистресса в раннем онтогенезе введением КРГ или БТШ-70 существенно меняла эффекты пептидных препаратов. Эти эффекты различались у самок и самцов, то есть зависели от пола животного. Спектр фармакологической активности ноопепта и кортексина в этих условиях менялся. Для ноопепта в большей степени характерно психоактивирующее и антиагрессивное, а для кортексина — умеренное анксиолитическое и антидепрессантное действие.

Выводы. Сделан вывод, что поведенческие эффекты ноотропов зависят от условий формирования системы стресса в раннем онтогенезе. В клинике кортексин, церебролизин, семакс и ноопепт были эффективны в постабстинентный период у больных алкоголизмом, у тяжелых соматических больных с астеническим синдромом, после перенесенных черепно-мозговых травм, у детей с судорожным синдромом, после отравления нейротропными ядами, для ускоренной акклиматизации при быстрых изменениях климатических условий среды.

Фармакология подкрепления

П. Д. Шабанов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Представления о механизмах подкрепляющего действия наркотиков (опиоидов и неопиоидов) основываются на существовании в головном мозге системы специализированных эмоциональных структур, прежде всего, структур медиального переднего мозга, включая гипоталамус и структуры расширенной миндалины, которые опосредуют их действие на эффекторные органы. Структурно система расширенной миндалины состоит из стриатоподобных ГАМК-ергических клеток и содержит большое количество кортиколиберина (КРГ).

Крысам самцам Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для изучения реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в центральное ядро миндалины,

ядро ложа конечной полоски или прилежащее ядро. Для анализа использовали блокатор входящих ионных токов Na^+ лидокаин, антагонисты ГАМК_A рецепторов бикакуллин, D₁ рецепторов дофамина SCH23390, D₂ рецепторов дофамина сульпирид и неизбирательный антагонист КРГ атрессин, которые вводили внутривентрикулярно (1 мкг в 1 мкл).

Бикакуллин > атрессин > сульпирид > SCH23390, вводимые в прилежащее ядро (кроме лидокаина), угнетали реакцию стимуляции латерального гипоталамуса. На фоне введения блокаторов полностью устранялся (сульпирид) или выражено снижался (бикакуллин, лидокаин, SCH23390) эффект фенамина, наиболее четко воспроизводимый с латерального гипоталамуса. Блокада рецепторов КРГ в исследованных структурах мозга в большей степени, чем воздействие на другие нейромедиаторные системы (дофамина, ГАМК) или общую возбудимость нервной ткани (лидокаин), снижала эмоционально позитивные реакции, вызываемые разными наркотиками. При этом устраняются эффекты опиатов (морфин, фентанил) и опиоидов (лей-энкефалин), но мало меняются подкрепляющие эффекты психостимуляторов (амфетамин) и барбитуратов (этамнал-натрий).

Устранение модулирующих влияний со стороны миндалины на гипоталамус блокирует подкрепляющие свойства опиатов (фентанил) и опиоидов (лей-энкефалин). Ядра ложа конечной полоски также оказывают управляющее влияние на гипоталамус посредством ГАМК- и дофаминергических механизмов. ГАМК осуществляет отрицательное (тормозящее) действие. Через D₁ рецепторы дофамина реализуется прямое положительное (активирующее) действие на латеральный гипоталамус, а D₂ рецепторы дофамина ядра ложа конечной полоски ограничивают положительные эффекты наркотиков. Наиболее значимое влияние реализуется через систему ГАМК и КРГ прилежащего ядра, которые способны ограничивать положительные эффекты наркотиков.

Применение пептидных биорегуляторов в качестве средства повышения работоспособности спортсменов-биатлонистов

П. Д. Шабанов, В. П. Ганопольский, О. В. Извозчикова
ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова»
МО РФ, Санкт-Петербург

Цель. В ходе исследования проводилась апробация интраназального способа введения пептидного биорегулятора кортексина с целью ускорения механизмов восстановления организма спортсмена, и достижения оптимального психоэмоционального состояния в ходе тренировочно-соревновательного процесса.

Методы. Изучение уровня работоспособности человека при курсовом введении отечественного нейропептидного препарата кортексина исследовали при участии спортсменов-биатлонистов (уровень кандидаты и мастера спорта). Оценка уровня специальной подготовленности, психофизиологического и биохимического статусов спортсменов определялась до и после курсового введения кортексина. Приготовление препарата для интраназального введения осуществлялось растворением непосредственно перед применением 10 мг лиофилизированного порошка для инъекций, в 4 мл дистиллированной воды или физиологического раствора. В течение 10 дней контрольной группе интраназально закапывался физиологический раствор; основной группе вводился кортексин в дозе 0,5 – 2 мг.

Результаты. Курсовое применение кортексина положительно влияло на уровень физической работоспособности и психофизиологическое состояние спортсменов. В предварительном исследовании психофизиологические и гемодинамические показатели спортсменов обеих групп достоверно друг от друга не отличались и свидетельствовали о хорошем функциональном состоянии и работоспособности. В контрольной группе в ходе исследований за соревновательный период интегральная количественная оценка работоспособности увеличилась на 2,9%. По сравнению с контрольной группой, у спортсменов, принимавших кортексин, все исследованные показатели свидетельствовали о более высоком уровне функционального состояния организма. Достоверно в 1,6 раза улучшилась точность реакции по показателям теста реакции на движущийся объект, что важно в прицельных видах спорта.

Интегральный показатель работоспособности спортсменов основной группы увеличился на 5,5%. Полученные данные подтверждаются прямыми показателями работоспособности спортсменов. Исследование проведено с соблюдением всех требований биоэтической этики.

Выводы. Благодаря интраназальному применению кортексина и учитывая его фармакологическое действие, данный способ может быть рекомендован как метод достижения оптимального психоэмоционального состояния и высоких результатов у спортсменов в ходе тренировочно-соревновательного процесса. Эффект курсового применения кортексина, по-видимому, связан с активацией метаболизма организма спортсменов, в частности, антиоксидантной системы.

Оценка анксиолитических и антидепрессантных эффектов полипrenoлов после витального психогенного стресса у крыс

*П. Д. Шабанов¹, В. С. Султанов², В. А. Лебедев¹,
А. В. Яклашкин¹, Н. С. Бакунина¹, Г. В. Безнин¹,
С. Г. Цикунов¹*

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург;
²Solagran Limited, Melbourne, Australia

Полипrenoлы относятся к линейным природным полимерам, входящим в состав растительных и животных организмов. Их основная функция — транспорт сахаров через мембраны клеток. Цель исследования состояла в оценке защитного действия полипrenoлов из хвои ели *Picea Abies L. Karst* (Ропрен) 2 и 10 мг/кг на модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у крыс.

ПТСР воспроизводили у крыс в ситуации неизбежного витального стресса, помещая их в клетку с голодным тигровым питоном. В течение первых 5 мин питон был отделен прозрачной перегородкой от крыс. Затем перегородку поднимали, и питон нападал на одну из крыс в присутствии остальных (в клетку помещали 22 крысы). Экспозиция крыс с питоном составляла 20 мин. Полипrenoлы 2 и 10 мг/кг в масляном растворе вводили в/б в течение 7 дней (первая инъекция через 1 ч после психогенного воздействия). Поведенческие реакции оценивали на 8 – 9-й дни опыта в открытом поле, в приподнятом крестообразном лабиринте, в тестах Порсолта и пассивного избегания в одной пробе.

Эффекты полипrenoлов 2 и 10 мг/кг отличались. Полипrenoлы 2 мг/кг не меняли горизонтальной и вертикальной двигательной активности у крыс, умеренно (в 1,5 раза) снижая исследовательскую (норковую) и повышая груминговую активность в открытом поле. В приподнятом крестообразном лабиринте полипrenoлы 2 мг/кг проявляли умеренную анксиолитическую активность. В тесте Порсолта на депрессивность полипrenoлы 2 мг/кг умеренно повышали время активного плавания и резко снижали время иммобилизации практически до нуля, что указывает на наличие у них антидепрессантных свойств. В тесте пассивного избегания у всех крыс после психогенного воздействия отмечали улучшение формирования и сохранения навыка. Полипrenoлы 10 мг/кг умеренно активировали исследовательскую (норковую) активность и эмоциональность крыс, не влияя на двигательную составляющую поведения. В приподнятом крестообразном лабиринте эффект полипrenoлов 2 и 10 мг/кг не отличался. В тесте Порсолта полипrenoлы 10 мг/кг не выявили явного антидепрессантного эффекта. И, наконец, в тесте пассивного избегания 30% крыс после психогенного воздействия не обучились, а обучившиеся животные воспроизводили навык пассивного избегания, как в контроле, то есть с явлениями гипермнезии (следствие психогенного воздействия).

Полипrenoлы 2 и 10 мг/кг обладают анксиолитической и антидепрессантной активностью на модели ПТСР у крыс, причем в дозе 2 мг/кг полипrenoлы более активны, чем в дозе 10 мг/кг.

Исследование в области разработки технологии и изучения токсичности капсулированной лекарственной формы антидепрессанта

И. Н. Шайхутдинова¹, Г. П. Вдовина²

¹ЗАО «Медисорб», Пермь;

²ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь

Цель. Разработка состава, технологии капсулированного лекарственного препарата Флуоксетин и изучение его токсичности.

Методы. Препарат Флуоксетин капсулы 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) и препарат сравнения Прозак, капсулы 20 мг («Эли Лилли энд Компани Лимитед», Великобритания). Исследование проведено с использованием современных методов анализа в соответствии с требованиями GLP на нелинейных белых мышках и крысах обоего пола.

Результаты. Исследования по выбору составов капсул Флуоксетина проводили с использованием методов математического планирования эксперимента. Установлено влияние наполнителя, связывающих и разрыхляющих веществ на физико-химические, технологические свойства гранулятов и показатели качества капсул. На основании результатов дисперсионного анализа и критерия Дункана выбран рациональный состав капсул и подобран определённый размер твердых желатиновых капсул «Кони Снеп». Экспериментальные исследования острой и подострой токсичности разработанного препарата Флуоксетин и препарата-сравнения свидетельствуют об отсутствии различий между ними. Патоморфологические исследования также не выявили каких-либо изменений внутренних органов, свидетельствующих о негативном побочном действии препарата. По результатам морфологических и гистологических исследований, внутрижелудочное введение препарата не оказывает раздражающего действия на пищевод, желудок и кишечник. Во всех тестах степень изменения физиологических показателей, вызванная обоими препаратами, была практически одинакова: ни в одном случае достоверного различия между препаратами не отмечалась. Это позволяет утверждать, что в условиях подострого применения у крыс в дозах 20 и 50 мг/кг оба препарата являются практически эквивалентными.

Выводы. Разработан оптимальный состав и технология лекарственного препарата Флуоксетин. Препарат Флуоксетин капсулы 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) и препарат сравнения Прозак, капсулы 20 мг («Эли Лилли энд Компани Лимитед», Великобритания) по токсичности являются биоэквивалентными.

Фармакоэпидемиология применения нестероидных противовоспалительных препаратов в системе обеспечения необходимыми лекарственными средствами на территории Хабаровского края

Я. А. Шамина, С. Ш. Сулейманов

КБГОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ Хабаровского края, Хабаровск

Цель. Изучить структуру и частоту назначений нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в системе обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) в учреждениях здравоохранения Хабаровского края.

Методы. Данные административной базы отпуска НПВП из аптечных организаций за 2010 г., частотный анализ.

Результаты. Структура назначений НПВП выглядит следующим образом: часто назначаемыми лекарственными препаратами являются мелоксикам (19,22 %), кетопрофен (18,94 %), ацетилсалициловая кислота (18,52 %), диклофенак натрия (17,85 %). Реже назначались парацетамол (8,3 %), кеторолак (7,42 %), ибупрофен (4,64 %). Основным показанием к назначению мелоксикама, кетопрофена, диклофенака натрия явились состояния, сопровождающиеся болевым синдромом со стороны костно-мышечной системы (82,20 – 95,5 %). В 0,22 % случаев мелоксикам был назначен в качестве основной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): гастриты, хронического гепатита, в 0,28 % — при сахарном диабете, в 1,08 % случаев при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС): гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, нарушениях сердечного ритма.

Использование кетопрофена в 0,15 % случаев было при заболеваниях легких (бронхиальной астме), в 0,48 % случаев при сахарном диабете, 0,91 % при заболеваниях ЖКТ (гастриты, язвенная болезнь желудка, цирроз печени). Ацетилсалициловая кислота, в большинстве случаев, назначалась с целью улучшения реологических свойств крови. Следует отметить, что основным показанием к назначению ацетилсалициловой кислоты в 4 случаях явилось нарушение обмена веществ (гиперлипидемия неуточненная, нарушение обмена липопротеидов неуточненное), в 2 случаях — заболевания почек (мочекаменная болезнь, хронический нефритический синдром). Парацетамол в 90,80 % случаев назначался при заболеваниях органов дыхания (острые респираторные инфекции дыхательных путей, грипп, пневмония), в 2,04 % — при болезнях полости рта, слюнных желез и челюстей (нарушения развития и прорезывания зубов), 0,94 % случаев назначений приходятся на болезни кожи и подкожной клетчатки (пиодермия, атопические дерматиты).

Выводы. Проведенный анализ определил структуру и частоту назначений НПВП в системе ОНЛС на территории Хабаровского края. Установлено применение препаратов данной группы без показаний. Результаты анализа свидетельствуют о необходимости углубленного изучения клинической фармакологии НПВП медицинскими работниками на этапе последипломного обучения с целью их безопасного и эффективного применения.

Морфологическое изучение влияния сборов и дексаметазона на кожу крыс при криоповреждении

А. А. Шацких¹, Н. А. Назаренко¹, Т. Л. Киселёва², М. Ю. Назаренко¹, И. Ю. Малявский¹, А. В. Пашенко¹

¹ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск;

²Научно-исследовательский центр НО «ПАНТ» Москва

Цель. Поиск, разработка и стандартизация лекарственных средств (сборов) с фригопротекторным действием для профилактики и лечения отморожений является актуальной задачей. Целью исследования явилось изучение влияния сборов и дексаметазона на кожу крыс, подвергшуюся острому криоповреждению.

Методы. Опыты проводили на половозрелых крысах линии Vistar массой тела 160 – 180 г. Холодовую травму моделировали нанесением струи хлорэтила (–30 °С) на эпилированную кожу спины крысы. Дексаметазон (Фирма ШРЕЯ ЛАЙФ САЕНСИЗ ПВТ, ЛТД, Индия) вводили внутривенно в дозе 0,1 мг/кг веса в сутки. Сбор в виде настоев (1:10), разработанные совместно сотрудниками кафедры фармакологии СГМУ и Научно-исследовательского центра НО «ПАНТ» (Москва), назначали *per os* в суточной дозе 7,6 г на кг массы крысы. Сбор № 1 — (патент 2326684), а сбор № 2 — (патент 2336896). Животные 1-й группы (контроль) подвергались действию холодового фактора. Крысам 2-й группы дексаметазон вводили по 3 схемам: за 3 дня до криоповреждения (–3-й – 0-й день); в течение 15 дней (–3-й – +12-й день) и в течение 12 дней (0-й – +12-й день). Крысам 3-й и 4-й групп назначали настои сборов № 1 и 2 по аналогичной методике. Забор патологического материала кожи производили после декапитации крыс под эфирным наркозом на 3-й; 6-й; 9-й и 12-й день постхолодового периода. Статистическую обработку материала проводили методом непараметрической статистики (метод рангов, программа SPSS версия 10.0).

Результаты. Морфометрически были изучены структурные элементы кожи: толщина эпидермиса и дермы; гранулярный слой; тельца Сиватти; элементы общего некроза тканей; некроз дермы; отёк; элементы инфильтрации; регенерации эпителия; грануляционная и фиброзная ткань (склероз).

Выводы. Сборы и дексаметазон назначаемые по схеме (–3-й – 12-й день) снижают отёчность тканей кожи при криоповреждении, в целом воздействуя преимущественно на структурные элементы кожи крыс, гранулярного слоя; сборы назначаемые по схеме (0-й – +12-й день) в отличие от дексаметазона способствуют более раннему формированию рубцовой ткани, развившейся на месте криоповреждения.

Клиническая фармакокинетика нового оригинального дипептидного препарата дилепта

Р. В. Шевченко, Д. В. Бастрыгин, П. О. Бочков, В. П. Жердев, А. А. Лутвин, Г. Б. Колыванов, С. С. Бойко, С. Ю. Сереброва

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва; Филиал «Клиническая фармакология» Научного центра биомедицинских технологий РАМН, Москва

Цель. Изучение биотрансформации и фармакокинетики дилепта у добровольцев после однократного приема препарата в дозе 20 мг.

Методы. Высокоэффективная жидкостная хроматография с УФ- и масс-спектрометрическим детектированием, некамерное фармакокинетическое моделирование.

Результаты. В ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН создан оригинальный препарат дипептидной структуры дилепт, обладающий антипсихотической активностью. Первая фаза клинических исследований включает в себя изучение фармакокинетики препарата у добровольцев. Для количественного определения дилепта и его возможных метаболитов в плазме крови разработана методика на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ- и масс-спектрометрическим детектированием («Agilent 1200», США). Установлено, что после приема дилепта внутрь препарат подвергается интенсивной биотрансформации с образованием 2 двух метаболитов: N-капроил-L-пролил-L-тирозина (M1) и N-капроил-L-пролина (M2). Отмечена значительная вариабельность в интенсивности биотрансформации и как следствие в величинах фармакокинетических параметров, рассчитанных для M1 и M2. Так метаболит M1 регистрировался в течение 2 ч после приема дилепта и метаболит M2 — в течение 8 ч. Концентрации метаболита M2 в плазме крови были в 10 и более раз выше концентраций метаболита M1. Неизменный препарат обнаружен у 1 из 10 добровольцев. При этом концентрации дилепта регистрировались в течение 2 ч.

Выводы. После перорального приема дилепт подвергается интенсивной биотрансформации с образованием двух метаболитов.

Применение теста парного взаимодействия для оценки поведенческих изменений, вызванных хроническим болевым воздействием у крыс

Е. В. Шекунова, И. В. Белозерцева

Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Цель. Оценить возможность применения теста парного взаимодействия для оценки поведенческих изменений, вызванных хроническим болевым воздействием у крыс.

Методы. Эксперименты были выполнены на самцах крыс стока Вистар. Нейропатическую боль индуцировали односторонним сдавливанием седалищного нерва (Bennet, Xie, 1988). На контрольных животных выполняли ложную операцию. Перед операцией оценивали базовую активность животных в тесте парного взаимодействия со стандартным оппонентом. Развитие аллодинии оценивали с помощью набора из 8 стандартных волосков фон Фрея, определение среднеэффективного порога тактильной реактивности проводили по методу Чапман (Chaplan et al., 1994). Тесты парного взаимодействия выполняли еженедельно (1-я, 2-я и 3-я недели после операции). В течение 8 мин регистрировали последовательность появления и длительность элементов индивидуального и социального поведения, а также признаки спонтанной боли (поднятия лапы, отряхивание лапы).

Результаты. Животные с нейропатической болью демонстрировали снижение общительности (обнюхивание партнера и груминг тела партнера), что можно рассматривать как признак депрессивно-подобного состояния, вызванного хроническим болевым воздействием. Тест парного взаимодействия также позволил зафиксировать признаки спонтанной боли у животных с перьевязанным седалищным нервом — подбемы, отряхивания и облизывания поврежденной лапы. Данное болевое поведение было наиболее выраженным в течение первой недели после операции, к третьей неделе изменения были менее заметными, но все еще достоверно отличались от контрольной группы. Габапентин

(25 мг/кг) — препарат, который применяется в клинике, в том числе и для лечения отдельных видов хронической боли, увеличивал общительность животных и уменьшал длительность болевого поведения

Выводы. Тест парного взаимодействия может быть использован для оценки поведенческих изменений, вызванных хронической болью, в том числе для оценки спонтанной боли, а также для изучения эффективности новых фармакологических средств.

Экспериментальное моделирование периферической нейропатической боли: комплексная оценка хронических болевых синдромов

Е. В. Шекунова, И. В. Белозерцева

Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Поиск новых средств фармакотерапии хронической боли является одной из важнейших задач современной фармакологии. Разработка и применение адекватных экспериментальных моделей, отражающих все аспекты развития хронических болевых синдромов, является необходимым условием для изучения механизмов развития хронической боли и разработки новых способов купирования болевых синдромов. Наибольшие проблемы возникают при клинической терапии нейропатической боли, которая чаще всего не отвечает на стандартные обезболивающие средства. Нейропатическая боль возникает при органическом поражении различных отделов нервной системы, ответственных за контроль и проведение боли, ее характерным проявлением является феномен аллодинии (температурной, механической). Помимо собственно боли снижение качества жизни пациентов может происходить из-за развития тревожно-депрессивных состояний, нарушения сна и пр.

В настоящее время экспериментальные методы оценки боли основаны, в основном, на регистрации ответов на болевые стимулы, тогда как методы оценки выраженности спонтанной боли находятся на стадии разработки. Мы предлагаем использование этологических методов для комплексной оценки проявлений синдромов нейропатической боли, включая спонтанную боль и депрессивно-подобный паттерн поведения, индуцированный хроническим болевым воздействием. Использование данного подхода может быть перспективным для комплексной оценки эффективности препаратов, используемых в терапии нейропатической боли.

Сравнительное изучение тревожных реакций, вызванных коразолом и финастеридом, у мышей и крыс

А. А. Шимширт, А. О. Королев, А. В. Волкова, Т. С. Калинина

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Антагонист ГАМК_A рецепторов коразол (Кр) вызывает анксиогенные реакции у грызунов. Экспериментальные данные свидетельствуют о важной роли метаболитов прогестерона, в частности алостерического модулятора ГАМК_A рецепторов аллопрегнанолона, в формировании эмоциональных реакций у млекопитающих. Ингибитор синтеза центральных нейростероидов финастерид (Фнс) уменьшает содержание эндогенного аллопрегнаналона. Цель исследования — сравнительное изучение тревожных реакций, вызванных системным введением Кр и Фнс на самцах мышей инбредных линий Balb/c и C57B1/6 и крыс стока Wistar, и анксиолитических эффектов диазепам и афобазола (Аф) в этих условиях.

Тревожные реакции оценивали в стандартном тесте «открытое поле» у мышей по коэффициенту ориентировочно-исследовательской реакции (КОИР) и на оперантной модели лекарственной дифференцировки (ЛкД) у крыс. Мышам внутрибрюшинно (в/б) вводили Кр (30 мг/кг) за 15 мин или Фнс (5–50 мг/кг) за 30 мин до опыта. При изучении протivotревожных эффектов анксиолитиков, диазепам (1 мг/кг, в/б) вводили за 30 мин до Кр и Фнс, Аф (1 мг/кг, в/б) — за 40 мин до Кр и Фнс. В условиях ЛкД осуще-

ствляли сравнение интероцептивных эффектов Кр (25 мг/кг, в/б) и Фнс (5,25 мг/кг, в/б) при замене Кр на Фнс у крыс, обученных ЛкД «Кр – физ р-р».

Показано, что Фнс, подобно Кр, дозозависимо снижает КОИР, что может свидетельствовать о развитии тревоги у мышей обеих линий. У мышей Balb/c диазепам полностью ингибирует ($p \leq 0,05$, Anova) вызванное Кр снижение КОИР, в то время как Аф потенцирует снижение КОИР. У мышей C57B1/6 Аф, не оказывая влияния на поведение интактных животных, ослабляет анксиогенные эффекты Кр ($p \leq 0,05$, Anova). Фнс блокирует анксиолитические свойства Аф у мышей Balb/c. У C57B1/6 Аф увеличивает горизонтальную активность в центре, сниженную Фнс. Фнс ингибирует анксиолитические свойства диазепама у мышей Balb/c. В условиях ЛкД установлено, что Фнс лишь частично замещает Кр, что характеризует различие их интероцептивных эффектов.

Таким образом, системное введение Фнс или Кр вызывает дозозависимое снижение КОИР у мышей обеих инбредных линий, независимо от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции. Аф снижает проявления тревоги, вызванные введением Кр у мышей C57B1/6, и потенцирует тревогу у Balb/c. Фнс блокирует анксиолитические свойства Аф у мышей Balb/c, что свидетельствует о важной роли системы синтеза центральных нейростероидов в механизме анксиолитического эффекта Аф у этих животных.

Сравнительное изучение нейрохимических эффектов производного нейротрофического фактора мозга ГСБ-106 и amitриптилина в условиях модели депрессивного состояния

И. А. Шпилов, В. И. Посева

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Сравнение нейрохимических эффектов производного нейротрофического фактора мозга ГСБ-106 и amitриптилина в условиях модели депрессивного состояния.

Методы. Опыты проведены на 48 крысах линии Вистар. Вещества вводились внутривентриально за 50 мин до поведенческих экспериментов и 1 ч до декапитации. Оценка потенциальной антидепрессивной активности проводилась на модели неизбежного плавания в модификации Номуры. Регистрировалось количество поворотов полупогруженных в воду колес, совершаемых крысами в попытке выбраться. По окончании поведенческих экспериментов животных декапитировали, структуры мозга (фронтальная кора, гипоталамус, прилежащее ядро (ПЯ), стриатум и гиппокамп) извлекали на лёду и замораживали в жидком азоте. Содержание моноаминов и их метаболитов изучали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

Результаты. ГСБ-106 практически не влиял на содержание моноаминов в структурах мозга животных контрольной группы (без погружения в воду), за исключением увеличения концентрации НА на 50 % в ПЯ контрольной группы животных. Наблюдалось также снижение уровня 3-МТ в стриатуме. В условиях модели депрессии в модификации Номуры amitриптилин достоверно увеличивал величину показателей утилизации дофамина ДОФУК/ДА и ГВК/ДА в ПЯ и стриатуме по отношению к аналогичным показателям контрольной группы крыс, а также вызывал снижение содержания НА в стриатуме и гиппокампе по отношению к интактному контролю. ГСБ-106 практически устранял увеличение уровней ДА и ДОФУК в гипоталамусе, наблюдавшееся при моделировании депрессии. Отмечалось также снижение концентрации 5-ОИУК в ФК и гипоталамусе.

Выводы. 1. Показано, что моделирование депрессии у контрольных животных приводит к значительному увеличению содержания дофамина, а также его метаболита ДОФУК в гипоталамусе. 2. Синтетическое производное нейротрофического фактора мозга ГСБ-106 не влияло на содержание моноаминов в структурах мозга животных интактной контрольной группы, за исключением увеличения концентрации НА на 50 % в ПЯ контрольной группы животных. 3. ГСБ-106 практически устранял увеличение уровней ДА и ДОФУК в гипоталамусе, наблюдавшееся при моделировании депрессии. Наблюдалось также снижение концентрации 5-ОИУК в ФК и гипоталамусе.

Способы повышения эффективности лечения заболеваний пародонта

А. И. Шпилова, Ю. Н. Латышева, Ю. А. Аджи

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

Цель. Апробировать применение растворов натрия хлорида с различным ОВП для оптимизации лечения хронического генерализованного пародонтита.

Методы. Исследование проведено на выборке больных с хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени (ХГП) в составе 228 пациентов, от каждого пациента было получено информированное согласие. Использовались: катодит (К) с ОВП $-(450 \div 500)$ мВ и pH $8,2 \div 9,3$ и анолит (А) — pH $6,8 \div 7,4$ и ОВП $+(790 \div 870)$ мВ. Для оценки лечения учитывали индекс гигиены по Федорову – Володкиной (Ю. А. Федоров, 1989), комплексный периодонтальный индекс (П. А. Леус, 1988), определение глубины пародонтального кармана, степени подвижности зубов. Проводилось изучение микрофлоры пародонтальных карманов и слизистой оболочки полости рта. Качество жизни исследовали по методике Oral Health Impact Profile — OHIP (G. Slade, J. Vermillion, 1994). Материалы обработаны статистически.

Результаты. Известно, что использование раствора натрия хлорида с высоким окислительно-восстановительным потенциалом (ОВП) — анолита для полоскания полости рта снижает обсеменённость микроорганизмами полости рта и глотки в 25 – 100 раз (В. В. Торпоков с соавт., 1999), что подтверждается успешным применением его для полоскания при заболеваниях зева (Л. Г. Баженов с соавт., 1999). Установлено, что А и К не повреждают твёрдые ткани зуба и слизистые оболочки полости рта. Анализ данных клинических исследований позволил установить, что использование А и К на фоне стандартной терапии более эффективно корригирует ряд показателей патологического процесса, способствует уничтожению патогенных микроорганизмов и грибов при сохранении сапрофитной флоры, повышает показатели качества жизни чем стандартное лечение. Результаты самостоятельного применения А и К для лечения хронического генерализованного пародонтита показали, что в этом случае эффект не хуже, чем при их комбинированном использовании с медикаментозными средствами, но стоимость лечения снижается.

Выводы. Таким образом, разработана методика повышения эффективности лечения ХГП использованием анолита и катодита, заключающаяся в ирригации полости рта раствором А в течение 5 мин и затем К также 5 мин с помощью ирригатора AQUAJET LD-A7 на протяжении шести визитов. К назначается внутри два раза в день (утро, вечер) после еды из расчёта 1 мл/кг массы тела в течение 6 – 10 дней.

Влияние каррагинанов на агрегацию тромбоцитов *in vitro*

О. А. Шокур¹, Ю. С. Хотимченко²

¹Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток;

²Школа биомедицины, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Цель. Провести сравнительный анализ антиагрегантной активности *in vitro* λ -, κ - и ι -каррагинанов.

Методы. Исследование агрегации тромбоцитов проводили турбометрическим методом по Борну на двухканальном лазерном анализаторе агрегации 230LA (НПФ «БИОЛА»). λ -, κ -, ι -каррагинаны (Sigma-Aldrich) в различных концентрациях добавляли к плазме за 5 мин до внесения индуцирующего агента: 5 мкМ АДФ и коллаген 2 мг/мл (НПО «Ренам»), адреналин 10 мкг/мл («Технология-Стандарт»). Исследование проводили на образцах богатой тромбоцитами плазмы условно здоровых добровольцев.

Результаты. Исследуемые соединения оказали антиагрегантное действие. При действии λ -каррагинана в дозе 50 мкг/мл наблюдали достоверное снижение агрегации тромбоцитов, вызванной 5 мкМ АДФ, процент ингибирования составил 65,5 %. При увеличении дозы λ -каррагинана в 2,5 раза понижение агрегации составило 82,4 %. При действии λ -каррагинана в дозе 50 мкг/мл

наблюдалось снижение коллаген-индуцированной агрегации на 65 %, при концентрации λ -каррагинана 125 мкг/мл регистрировали отсутствие агрегации. λ -каррагинан в дозе 50 мкг/мл снижал адреналин-индуцированную агрегацию на 55,6 %. Агрегация тромбоцитов, предварительно обработанных ι -каррагинаном, снижалась дозозависимо. При действии ι -каррагинана в дозе 50 мкг/мл наблюдали снижение АДФ-индуцированной агрегации на 64 %, отсутствие процесса агрегации наблюдали при увеличении концентрации полисахарида больше 125 мкг/мл. ι -Каррагинан в концентрации 50 мкг/мл снижал процент светопропускания коллаген-индуцированной агрегации на 76,6 %. Степень ослабления адреналин-индуцированной агрегации составила 62 % по сравнению с контролем при добавлении ι -каррагинана в дозе 50 мкг/мл. κ -Каррагинан не влиял на индуцированную агрегацию.

Выводы. Проведенные эксперименты показали, что агрегация тромбоцитов снижается под действием полисахаридов дозозависимо. Наиболее выраженной способностью подавлять агрегацию тромбоцитов обладает максимально сульфатированный λ -каррагинан, в то время как κ -форма с минимальной степенью этерификации не влияет на агрегацию тромбоцитов. λ - и ι -каррагинаны в низкой концентрации подавляют преимущественно вторую фазу индуцированной агрегации. Высокие концентрации каррагинанов ингибируют обе фазы АДФ-индуцированной агрегации.

Влияние афобазола на биохимический состав крови и амниотической жидкости самок крыс, подвергнутых действию циклофосфамида в период беременности

*Е. Д. Шредер, В. В. Забродина,
О. В. Шредер, А. Д. Дурнев*

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Исследование влияния афобазола на биохимический состав крови и амниотической жидкости крыс, подвергнутых действию циклофосфамида.

Методы. В работе использовали беременных самок беспородных белых крыс весом 200 – 250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария. Самкам крыс на 14 день беременности вводили циклофосфамид в/б в дозе 20 мг/кг. Афобазол (*per os*) вводили на 14-й, 15-й и 16-й дни беременности крыс в дозах 1, 10 и 100 мг/кг. Исследование биохимического состава крови и амниотической жидкости проводили на 20 день беременности.

Результаты. В сыворотке крови животных, которым вводили циклофосфамид, было установлено значимое снижение уровня общего билирубина в 2,7 раза, триглицеридов (44,85 %), холестерина ЛПНП в 2 раза и повышение концентрации холестерина ЛПВП (47,62 %). Наблюдалось изменение активности ферментов, в частности, это касалось значимого снижения активности АСТ (на 21,18 %) и повышения активности щелочной фосфатазы в 3,2 раза по сравнению с аналогичными показателями у контрольных крыс. У самок, получавших афобазол во всех использованных дозах на фоне повреждающего действия циклофосфамида, наблюдалось восстановление биохимического состава сыворотки крови до уровня, установленного у контрольных крыс. Это касалось концентрации мочевины, альбумина, глюкозы, креатинина, холестерина ЛПВП и ЛПНП, а также общего холестерина. Более выраженное восстановление концентрации биохимических показателей сыворотки крови наблюдался при использовании афобазола в дозах 1 и 100 мг/кг. При исследовании амниотической жидкости у крыс, подвергнутых действию циклофосфамида, зарегистрировано значимое повышение концентрации мочевины (20,58 %), альбумина (93,86 %), общего (26,06 %) и прямого (30,31 %) билирубина, и общего белка в 2,1 раза. Наблюдалось повышение содержания общих липидов (19,15 %), общего холестерина (в 2,7 раза), а также снижение концентрации холестерина ЛПВП на 50 %. Отмечено значимое повышение активности АЛТ на 59,21 %, АСТ в 2 раза, креатинкиназы на 53,81 %, липазы на 23,68 % и щелочной фосфатазы на 66,64 %. У самок, получавших афобазол, содержание прямого билирубина, общих липидов, триглицеридов, холестерина ЛПВП и активность липазы не отличалась от контрольных значений. Более выраженный корректирующий эффект афобазола наблюдался при его использовании в дозе 100 мг/кг.

Выводы. Таким образом, афобазол, во всех использованных дозах, корректировал изменения биохимического состава крови и амниотической жидкости, вызванные циклофосфамидом у крыс в период беременности.

Влияние афобазола на поисковую активность и выработку пищедобывательного навыка у крыс, подвергнутых воздействию гипоксии в период внутриутробного развития

*О. В. Шредер, Е. Д. Шредер,
В. В. Забродина, А. Д. Дурнев*

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Исследование влияния афобазола на когнитивные нарушения, вызванные гемической гипоксией в период беременности.

Методы. В работе использовали беременных беспородных белых крыс массой 200 – 250 г. Беременных крыс распределяли случайным образом в одну из пяти групп: контрольная (I), модельная (II), постнатального лечения (III) и группы пре- и постнатального лечения (IV, V). Модель гемической гипоксии создавали внутрибрюшинным введением нитрита натрия в дозе 40 мг/кг с 12-го по 18-й день беременности. Крысам IV и V групп непосредственно перед обработкой нитритом натрия вводили *per os* афобазол в дозах 1 и 10 мг/кг, соответственно, с 12-го дня беременности (пренатальное лечение) и в послеродовой период (200 мг/кг, *per os*) в течение 20 дней (постнатальное лечение). Самки группы постнатального лечения (III) получали афобазол (200 мг/кг) в период вскармливания крысят. Животным I и II групп вводили *per os* физиологический раствор с 12-го дня беременности по 20-й день вскармливания крысят. Типы двигательного-поискового поведения, динамику формирования когнитивной карты и когнитивную деятельность потомства контрольных и экспериментальных крыс исследовали в Ж-образном лабиринте на 3-м месяце постнатального онтогенеза. Выработка пищедобывательного навыка продолжалась 5 дней, животные совершали по 5 побегов длительностью 5 минут. Длительность пищевой депривации перед началом эксперимента составляла 24 ч. Когнитивная задача состояла в целенаправленном достижении пищевого подкрепления в условиях свободного выбора (результат обучения), находящегося в кормушке одного из коридоров лабиринта, в пределах фиксированного времени проведения эксперимента (латентный период обучения).

Результаты. Было установлено, что воздействие гемической гипоксии на беременных крыс приводит к нарушению двигательного поведения, пространственной памяти и когнитивной деятельности у их потомства. Более выраженное нарушение двигательного-поисковой активности и пищевого поведения установлено у самок. Афобазол (1 или 10 мг/кг, *per os*), вводимый беременным крысам на фоне гемической гипоксии, и/или в период вскармливания (200 мг/кг), повышал ориентационные возможности и нормализовал обучаемость потомства крыс. У животных, получавших афобазол, наблюдалось сходное с контролем формирование кратковременной и долговременной памяти в процессе обучения.

Выводы. Таким образом, афобазол корректирует нарушения когнитивной деятельности и повышает ориентационные возможности крыс, подвергнутых воздействию гемической гипоксии в период внутриутробного развития.

О развитии фармацевтического направления в Казанском федеральном университете

Ю. Г. Штырлин, Л. Е. Зиганшина, И. Р. Гафуров

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

С целью разработки и внедрения соответствующих международным стандартам образовательных программ и модулей, создания благоприятных организационных условий для осуществления научно-исследовательской, преподавательской и контрольно-разрешительной деятельности в области изыскания, изучения, разработки, внедрения и широкого клинического применения отечественных лекарственных средств нового поколения, отвечающих нуждам здравоохранения и населения современной России, в

Казанском федеральном университете (КФУ) реализуется проект развития фармацевтического направления.

Реализация проекта на базе КФУ предусматривает максимальное развитие творческих способностей, перспективного мышления, интереса к исследовательской деятельности обучающихся, мотивацию научного и новаторского подхода к поиску решения проблем изыскания, изучения, разработки и внедрения оригинальных инновационных лекарственных средств и методов оценки эффективности и безопасности их использования.

Развитие фармацевтического направления осуществляется в соответствии с задачами, определенными Федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (ФЦП), утвержденной Постановлением Правительства РФ от 17 февраля 2011 года № 91, и «Стратегией развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». Эти же задачи определены Республиканской целевой программой «Развитие фармацевтической промышленности Республики Татарстан на 2011–2020 годы». ФГАОУ ВПО «Казанский федеральный университет» включен в перечень инвестиционных объектов в части капитальных вложений, предусмотренных федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Для реализации ФЦП к настоящему моменту в КФУ созданы основное структурное подразделение Научно-образовательный центр фармацевтики (НОЦ фармацевтики КФУ), кафедра фундаментальной и клинической фармакологии, активно работающие по развитию фармацевтического направления, открыты магистерские программы «Фармакология» и «Информационные технологии в фармакологии», лицензируется основная образовательная программа «Фармация».

Современные проблемы преподавания фармакологии в медицинском вузе

Н. М. Щербакова, А. А. Спасов, В. А. Косолапов

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

Цель. Оптимизация преподавания фармакологии с использованием современных инновационных педагогических и медицинских технологий.

Методы. Дидактический анализ проблем и пути оптимизации и инноваций в современном преподавании фармакологии.

Результаты. Преподавание фармакологии в медицинских вузах в последние десятилетия всегда имело инновационный характер. Это обусловлено постоянным обновлением арсенала современных лекарственных средств и внедрением их инновационных форм, а также появлением новых педагогических инновационных технологий (тестирование, этапные и ситуационные задачи, деловые игры, творческие задания, мультимедийные презентации и фильмы и др.). Однако, накопилось несколько проблем, на которые необходимо дать рациональные рекомендации. 1. Какие международные классификации лекарственных препаратов (АТХ, МКБ-10, химическая классификация и др.) и как необходимо давать будущим специалистам в зависимости от факультета и профиля обучения? 2. Внедрение принципов доказательной медицины ставит вопрос, с какого курса обучения в медицинском вузе необходимо начинать давать информацию студентам по основам доказательной медицины? Как относиться к тем многочисленным лекарственным средствам, имеющим невысокий уровень доказательности, но применяемым в медицинской практике? Как информировать студентов о группах биологически активных веществ, вообще не имеющих доказательности применения, но используемых в клинической практике, таких как гомеопатические средства, биологически активные добавки к пище? 3. Как обеспечить студентов для самостоятельной аудиторной и внеаудиторной работы надежными электронными источниками информации?

Выводы. Необходимо студентам знакомить с международными классификациями лекарственных препаратов, международными стандартами качества разработки и производства лекарственных препаратов, принципами доказательной медицины в зависимости от специализации и курса обучения. Студенты должны

быть обеспечены надежной информацией по фармакологии на электронных носителях.

Исследование антиоксидантной активности фитоэкдистерона в опытах *in vitro* и *in vivo*

А. В. Шулькин

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ, Рязань

Цель. Изучить антиоксидантную активность фитоэкдистерона в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Методы. В исследовании использовали водную вытяжку из смолёвки поникшей (*Silene nutans*) и смолёвки татарской (*Silene tatarica*), содержащую 0,1 % фитоэкдистерона (ФЭ). Антиоксидантную активность ФЭ в опытах *in vitro* изучали в метаболизирующих модельных системах аскорбат- и НАДФН₂-зависимого железоиндуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ), с использованием в качестве субстрата гомогената мозга беспородных белых крыс. Ингибирование ПОЛ оценивали по подавлению накопления малонового диальдегида (МДА). Исследование антиоксидантной активности ФЭ *in vivo* проводили на нелинейных белых крысах-самцах. В качестве модели окислительного стресса использовали острую гипобарическую гипоксическую гипоксию средней тяжести (ОГГТ), которую моделировали подъемом животных на высоту 8000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте в течение 30 мин. ФЭ вводили ежедневно в течение 7 дней *per os* в дозе 5 мг/кг массы. В конце эксперимента животных забивали под эфирным наркозом, забирали головной мозг, сердце и печень. Выраженность окислительного стресса в тканях оценивали по содержанию МДА, уровню свободных сульфгидрильных (SH) групп, активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-SH-трансферазы. Полученные результаты обрабатывали статистически тестом ANOVA.

Результаты. ФЭ в концентрациях 0,35, 0,13, 0,035, 0,0035 мМ достоверно дозозависимо подавлял аскорбатзависимое ПОЛ, а НАДФН₂-зависимое ПОЛ только в концентрациях 0,35, 0,13, 0,035 мМ. Введение ФЭ перед ОГГТ по сравнению с результатами у животных контрольной серии приводило в мозге к повышению активности СОД, глутатион-SH-трансферазы и нормализации (отсутствие достоверных различий с интактными животными) уровня МДА, свободных SH-групп. В миокарде — к повышению уровня свободных SH-групп, активности глутатионпероксидазы и нормализации уровня МДА, активности СОД, каталазы, глутатион-SH-трансферазы. В печени — к снижению уровня МДА, увеличению активности глутатион-SH-трансферазы, глутатионпероксидазы, каталазы и нормализации содержания свободных SH-групп и активности СОД.

Выводы. 1) ФЭ дозозависимо ингибирует аскорбат- и НАДФН₂-зависимое ПОЛ, 2) введение ФЭ в течение 7 дней в дозе 5 мг/кг массы до ОГГТ приводит к снижению выраженности органных проявлений окислительного стресса.

Феномен релиз-активности

О. И. Эпштейн

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Москва

Впервые установлено, что многократное разведение приводит к появлению (высвобождению) в сверхразведениях исходного вещества (ИВ), не содержащих молекул ИВ, особой активности, названной нами релиз-активностью (РА). РА генерируется ИВ, но не связана с его присутствием в релиз-активном разведении. В связи с этим, термины доза, малая доза, гомеопатическая доза некорректны по отношению к релиз-активным препаратам (РАП), так как доза подразумевает наличие части ИВ, сохраняющей присущие ИВ терапевтические свойства.

Принципиальной отличительной особенностью, в корне изменяющей представление о релиз-активных формах (РА-формах) ИВ, не содержащих ИВ, является их способность оказывать модифицирующее действие на базовые биологические, и, прежде всего, физико-химические свойства ИВ. Например, РА-форма хлорида ртути, в отсутствие молекул хлорида ртути, изменяет электро-

проводность раствора; РА-форма АТФ и/или буфера, в отсутствие разводимого вещества, изменяет скорость гидролиза АТФ в буфере; РАП диклофенака, не содержащий молекул ИВ, изменяет спектрофотометрический профиль диклофенака в ВЭЖХ; в ряде случаев обработанное РА-разведение ИВ изменяет рН ИВ.

РА-формы ИВ, не содержащие молекул ИВ, также модифицируют фармакологические эффекты ИВ. Сочетанное применение ИВ и его же РА-формы сопровождается увеличением LD ИВ и, в большинстве случаев, усилением фармакологической активности.

С использованием ядерно-магнитного и радиолитического методов совместно с американскими и европейскими контрактными организациями мы установили, что РА-формы ИВ, не содержащие ИВ, способны оказывать прямое воздействие на конформационные характеристики ИВ, например интерферона- γ (ИФН γ), а также его рецептора, что приводит к изменению характера лиганд-рецепторного взаимодействия и/или числа рецепторов, связавших ИФН γ .

При изучении на срезах мозга РА-формы антител к белку S-100, не содержащих антител к белку S-100, обнаружена проантителенная направленность действия, которая затем была подтверждена для РАП антител к различным классам эндогенных молекул.

Экспериментально и клинически установлено, что использование РАП антител к определенному антигену — биологической активной молекуле (БАМ) или к рецептору БАМ более перспективно в терапевтическом плане, чем РА-формы самой БАМ. Наиболее важными системными эффектами обсуждаемых препаратов являются их способность нормализовать секрецию БАМ и естественных антител к ним.

Как для сочетанного, названного нами условно бипатическим, применения ИВ и его РА-формы, так и для РА-формы антител к данному ИВ определены перспективы клинического применения.

Нежелательные лекарственные реакции антибактериальных средств: инновации применения и старые побочные эффекты

Е. В. Юдина, Л. Е. Зиганшина

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Цель. Изучить характер нежелательных лекарственных реакций и побочных эффектов, развившихся на фоне антибактериальной терапии у детей и взрослых в учреждениях здравоохранения Республики Татарстан и оценить рациональность назначения антибиотиков.

Методы. Фармакоэпидемиологический анализ сообщений врачей о нежелательных лекарственных реакциях, предположительно связанных с применением антибактериальных средств, поступивших из учреждений здравоохранения Республики Татарстан за 2010 – 2011 г.

Результаты. Проанализировано 100 сообщений о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) у взрослых ($n = 22$) и детей ($n = 78$), получавших: 89 — β -лактамы (68 — цефалоспорины, 20 — пенициллины, 1 — карбапенемы), 3 — ванкомицин, 2 — макролиды, 2 — амикацин, 2 — сульфацидамид, 2 — фторхинолоны. Все лекарственные средства были назначены в рекомендуемых терапевтических дозах. В большинстве случаев (71 %, $n = 75$) — врачи регистрировали кожно-аллергические реакции. НЛР со стороны пищеварительной системы были описаны у 20 пациентов (19 %): диспепсические явления ($n = 6$), диарея ($n = 7$), гепатотоксические реакции ($n = 6$). У 5 пациентов (5 %) регистрировали НЛР со стороны нервной системы: судороги, тремор (меропенем), парестезии, головокружение (цефтриаксон + лидокаин); сонливость, заторможенность (цефоперазон/сульбактам, цефтриаксон + лидокаин). Постинфузионные (гиперемия лица, зуд при в/в введении ванкомицина) и постинъекционные реакции (флебит) наблюдали у 3 пациентов (3 %), гематологические реакции (тромбоцитопения, нейтропения) — у 2 пациентов (2 %). В 25 случаях НЛР регистрировали у пациентов, получавших антибактериальные средства по поводу ОРВИ и у 7 пациентов с лихорадочной неясного генеза. Из всех зарегистрированных НЛР — 99 % ($n = 104$) описаны как побочные эффекты «подозреваемых» лекарственных средств.

Выводы. «Новые» антибиотики, которые стали «продвигать» и использовать для лечения различных инфекций не отличаются

лучшим профилем безопасности. Наиболее часто регистрируемые реакции на фоне применения антибиотиков — кожно-аллергические, они являются «классическими» побочными реакциями в представлении врачей и не представляют значительных затруднений в дифференциальной диагностике. В 25 % случаев НЛР стали индикатором нерационального использования антибиотиков при отсутствии показаний (ОРВИ, лихорадка неясного генеза). Для улучшения знаний врачей в области безопасности применения и рационального использования лекарств необходимо дополнительное обучение клинической фармакологии.

Сравнительная характеристика ГАМК-позитивных препаратов при инерционной травме мозга

С. В. Юнцев, Е. С. Сафронова, Ю. А. Белозерцев

Читинская государственная медицинская академия, Чита

Цель. Изучение неврологических расстройств при травме мозга выявило определяющее значение вторичных повреждений, обусловленных ишемией, гипоксией и судорожными явлениями, а защита сохранившихся нейронов путем лекарственной коррекции является одним из основных направлений фармакотерапии травмы. Изучить нейропротекторную активность ацедипрола, баклофена, зопиклона как позитивных модуляторов гамма-аминобутирической передачи в условиях инерционной черепно-мозговой травмы.

Методы. Исследование выполнено на 260 мышах, с инерционной черепно-мозговой травмой. Травму наносили по методике J. Meuthaler. Антигипоксическую, антиишемическую, противосудорожную активность препаратов оценивали на протяжении 14 дней посттравматического периода.

Результаты. Сравнительная оценка антигипоксических свойств гамма-аминобутирических препаратов показала, что на фоне введения баклофена, ацедипрола и зопиклона на 7 сутки посттравматического периода на 55,1, 24 и 24 % ($P < 0,05$) соответственно возросло резервное время жизни (РВЖ). При анализе влияния баклофена и ацедипрола на 14 сутки зарегистрировано увеличение РВЖ у животных на 58 и 17 % ($P < 0,05$) соответственно, что указывает на повышение устойчивости к гиперкапнической гипоксии в посттравматический период. Экспериментально установлена высокая противосудорожная активность у баклофена, ацедипрола и зопиклона. На протяжении 14 суток посттравматического периода баклофен, ацедипрол и зопиклон уменьшали продолжительность тонической экстензии на 56,2 – 84,5 % ($P < 0,05$). Одновременно на 7 сутки посттравматического периода при введении баклофена и зопиклона отмечали значительное увеличение количества животных защищенных от судорог в 4,5 и 3,4 раза ($P < 0,01$) соответственно. На 14 сутки ацедипрол увеличивал количество защищенных животных в 2,5 раза, зопиклон в 3,1 раза ($P < 0,01$). В тоже время после инерционной травмы мозга баклофен, ацедипрол, зопиклон не изменяли существенно времени гаспинга и частоты агонального дыхания, что свидетельствует о их низкой антиишемической активности в посттравматический период.

Выводы. Сравнительный анализ показал, что ГАМК-позитивные препараты оказывают многофакторное действие на защитные механизмы мозга при инерционной травме. На протяжении всего посттравматического периода баклофен оказывает выраженное антигипоксическое действие, а ацедипрол и зопиклон умеренное антигипоксическое действие. Выявленное противосудорожное действие и повышение устойчивости к возникновению судорог отмечается у всех препаратов на протяжении посттравматического периода.

Персонализированная иммунофармакотерапия: за и против

В. В. Юшков

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь

Персонализированная медицина ставит задачу максимального сближения фармакотерапевтической возможности лекарства и потребности пациента. При использовании иммунокорректоров фиксируется «неотвечаемость» пациентов на целевую иммунофармакологическую коррекцию. Показано, что среди четырех групп им-

мунокорректоров, только бактериальные иммунокорректоры обеспечивают профилактический и лечебный эффект у детей со вторичными иммунодефицитами, причем лишь у 40 % пациентов, т.е. неэффективны у 60 %. В настоящее время отсутствуют критерии индивидуального выбора иммунофармакологических средств, недостаточно изучены их эффективность и безопасность. Важным в определении эффективности и безопасности иммунокорректоров является: направленность и выраженность дифференцированного влияния иммунокорректоров на иммунный ответ, вызванный различными этиологическими факторами; способность восстановить нарушенные регуляторные механизмы поддержания иммунного гомеостаза, функции которого детерминированы геномом человека, причем как на индивидуальном, так и популяционном уровне; специфичность взаимодействия иммунокорректоров с мишенями, генами и продуктами генов, определяющими фармакодинамические эффекты иммунофармакологических средств; степень взаимодействия иммунокорректоров с генами и фенотипами, определяющими фармакокинетику иммунофармакологических средств. Ключевым звеном в понимании взаимодействия иммунокорректоров и препаратов других фармакологических групп является система P450-зависимых монооксигеназ. К сожалению, соответствующие сведения отсутствуют в инструкциях ЛС и национальной формулярной системе. Анализ использования иммунокорректоров в персонализированной медицине позволил прийти к заключению, что генетический полиморфизм ферментов метаболизма является важнейшим прогнозируемым критерием чувствительности иммунной системы при вторичной иммунной недостаточности, в основе которой также лежит полиморфизм генов иммунной системы. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма также является прогнозируемым критерием в определении безопасности и эффективности иммунокорректоров.

Об антидиабетическом и иммунотропном действии фитопрепаратов манжетки

Т. А. Юшкова, В. В. Юшков, Е. В. Зорина

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития РФ, Пермь

Цель. Изучение антидиабетического и иммунотропного действия настойки и экстракта травы манжетки.

Методы. Опыты проведены на 140 крысах массой 200 – 250 г. Гипергликемию моделировали подкожным введением аллоксана (170 мг/кг). Глюкозу в крови животных определяли глюкозооксидазным методом до введения фитопрепаратов и через 120 мин после введения. Оценивали уровень холестерина и триглицеридов. Крыс лишали пищи за 16 ч до опыта и на время его проведения. Препаратом сравнения был фитопрепарат черники. Иммунотропные эффекты изучали на крысах обоего пола массой 120 – 140 г на модели циклофосфанового иммунодефицита. Иммунотропную активность фитопрепаратов оценивали по изменению количества лейкоцитов, периферического состава крови, количества Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов. Настои (в дозе 1 мл/100 г) или экстракты (в дозе 50 мг/кг) фитопрепаратов вводили перорально.

Результаты. Антидиабетическое действие настоя травы манжетки проявилось устранением гипергликемии у крыс с аллоксановым диабетом, достоверным уменьшением уровня общего холестерина и триглицеридов. Настой черники также проявил гипогликемическое и гиполипидемическое действие, но по выраженности превосходил фитопрепарат манжетки. Настой травы манжетки не изменял уровня глюкозы у интактных крыс. Экстракт травы манжетки оказал гипогликемическое и гиполипидемическое действие в такой же мере, что и настой травы. Выраженность этих эффектов у экстракта была большей, чем у настоя и они дозозависимые. Настой травы манжетки оказал иммунокорректирующее действие. Это проявилось устранением лейкопении, восстановлением до уровня контрольных крыс количества базофилов, сегментоядерных нейтрофилов, нормальных лимфоцитов, CD3 и CD19 субпопуляций лимфоцитов, моноцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов. Настой травы манжетки уменьшал количество атипичных, широкоплазмённых, больших гранулярных лимфоцитов и плазматических клеток. Экстракт травы манжетки действовал на

иммунодефицит также как и настой травы манжетки. Однако экстракт травы манжетки в большей степени устранял лейкопению.

Выводы. Фитопрепараты травы манжетки обладают самостоятельным антидиабетическим и иммунокорректирующим действием. Это открывает перспективы создания на её основе новых отечественных лекарственных средств растительного происхождения, обладающих антидиабетическим и иммунокорректирующим действием.

От разработки лекарств к обеспечению доступности лекарственной терапии

Р. И. Ягудина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва

Научный прогресс ведет к быстрому росту числа новых, современных лекарственных средств, обладающих высокими показателями эффективности и безопасности, но и стоимость применения данных технологий, как правило, значительно возрастает, требуя дополнительных ресурсов системы здравоохранения. В то же время, потребители должны быть уверены, что дополнительные затраты будут оправданы, позволяя достичь желаемого результата, выражающегося в достижении ремиссии заболевания, снижении числа осложнений, повторных госпитализаций, инвалидизации, смертности, а так же повышения качества жизни пациентов. В условиях постоянной нехватки средств, в отечественной системе здравоохранения широко распространено применение малоэффективных устаревших лекарственных средств или же зачастую неоправданное использование современных дорогостоящих технологий диагностики и лечения. В данных условиях, актуальным становится не столько поиск возможностей снижения затрат на лекарственную терапию, сколько снижение затрат на достижение результата лечения, учитывающего эффективность лекарственной терапии и соотношение этих затрат с возможностями.

В качестве современной научной основы для решения проблемы оптимизации лекарственной помощи могут быть использованы отечественные фармакоэкономические исследования, предполагающие учет характеристик эффективности, безопасности и экономической целесообразности. Фармакоэкономическое обоснование целесообразности применения лекарственных средств, наряду с оценкой безопасности, эффективности и качества, становится необходимым условием включения лекарственных средств в формулярные списки и стандарты оказания медицинской помощи, позволяет определить приоритетные стратегии лекарственного обеспечения.

Фармакоэкономика, представляющая собой симбиоз медицины, фармации, математики и экономики, дает дополнительные возможности организаторам здравоохранения для лучшего понимания отдаленных социально-экономических последствий принятого решения о выборе того или иного лекарственного средства, метода диагностики, медицинской техники или оперативного вмешательства.

Влияние водного экстракта крапивы двудомной на метаболизм углеводов при модели сахарного диабета

Т. В. Якимова, О. Н. Насанова

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Томск

Цель. Изучить влияние водного экстракта крапивы двудомной на метаболизм углеводов при экспериментальном сахарном диабете.

Методы. Эксперименты проведены на 38 белых беспородных крысах-самцах. Сахарный диабет вызывали двукратным внутривенным введением стрептозотоцина в дозе 30 мг/кг массы тела с интервалом 2 дня, для формирования устойчивости к инсулину животные в течение 8 недель после инъекции стрептозотоцина получали диету с повышенным содержанием жиров. Животных до начала терапии разделяли на две группы: первая продолжала получать диету с высоким содержанием жиров, вторая — обычный пищевой рацион. В контрольной группе крыс кормили пищей

с низким содержанием жиров без экспериментальной фармако-терапии. Экстракт крапивы вводили в желудок в виде водной суспензии в дозе 0,1 г/кг в течение 10 дней, животным контрольной группы вводили воду очищенную в эквивалентном количестве, определяли в крови концентрацию глюкозы, гликозилированного гемоглобина, оценивали толерантность к инсулину, активность в печени аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, глюкозо-6-фосфатазы, в печени и скелетных мышцах исследовали содержание гликогена.

Результаты. Экстракт крапивы при модели сахарного диабета, вызванного стрептозотоцином, уменьшал концентрацию глюкозы в крови натощак на 31 – 74 %, гликозилированного гемоглобина — с 8,6 – 8,7 до 8,1 – 7,5 %, массу животных — на 3 – 13 %, не изменял активность аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы в печени независимо от режима питания. Экстракт крапивы у крыс, получавших обычный пищевой рацион, снижал увеличенное при экспериментальном сахарном диабете содержание гликогена в печени и мышцах; на фоне диеты, обогащенной жирами, экстракт крапивы восстанавливал чувствительность тканей животных к инсулину, понижал активность глюкозо-6-фосфатазы в печени. У животных контрольной группы уровень глюкозы в крови натощак уменьшался на 15 – 44 %, содержание гликированного гемоглобина оставалось таким же, как до перевода на обычный пищевой рацион, активность аспаргатаминотрансферазы в печени снижалась на 22,7 %, остальные показатели углеводного обмена не отличались от показателей при модели сахарного диабета.

Выводы. Водный экстракт крапивы при курсовом применении улучшал метаболизм глюкозы при экспериментальном сахарном диабете, в реализации метаболических эффектов участвует жировая ткань. Диета с низким содержанием жиров изменяла метаболические показатели при модели сахарного диабета в меньшей степени, чем фармакотерапия.

Поиск новых антагонистов 5-HT₃-рецепторов в ряду конденсированных азолов и изучение их антиэметических свойств

Д. С. Яковлев¹, Н. А. Колобродова¹, В. А. Анисимова²

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград;

²НИИ физической и органической химии ЮФУ, Ростов-на-Дону

Цель. Поиск новых соединений с высоким 5-HT₃-антагонистическим действием среди производных азолов и изучение их токсикологических и специфических противорвотных свойств.

Методы. В ходе исследования изучались 150 соединений производных конденсированных азолов, синтезированных в НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета. Антисеротониновое действие оценивали с помощью комплекса методик *in vitro* на изолированных предсердиях и отрезках подвздошной кишки морской свинки (N. Nishio, 1996; Yakamoto, 2007). Острую токсичность изучали на мышах при внутривенном введении. Серотонин-опосредованное противорвотное действие изучали на модели цисплатин-индуцированной рвоты у собак при внутривенном введении соединений. Эффект сравнивали с ондансетроном (Ленс-фарма). Для выявления возможного дофамин-опосредованного механизма противорвотного действия использовали тесты по взаимодействию с агонистами дофаминовых рецепторов: галоперидоловой каталепсии, апоморфиновой гипотермии, а также теста изменения «зевательных эффектов» апоморфина в малых дозах.

Результаты. В ходе исследования выявлено соединение с 5-HT₃-блокирующей активностью РУ-1276 (патент RU 2438669), превосходящее по активности *in vitro* ондансетрон. Установлено, что выявленное соединение дозозависимо уменьшает количество цисплатин-индуцированных приступов рвоты у собак. В максимальной изученной дозе, количество приступов рвоты сокращается более, чем в 2,5 раза по сравнению с группой контроля, и соответствует по эффективности ондансетрону, являясь при этом в 3 раза менее токсичным по результатам изучения острой токсичности. Также установлено, что механизм противорвотного действия соединения не связан с характерным для классических анти-

эметиков уменьшением дофаминовой нейротрансмиссии. Так ни один из проведенных тестов не обнаружил у изучаемого соединения способности изменять эффекты галоперидола и апоморфина.

Выводы. Среди производных конденсированных азолов выявлено новое соединение с 5-HT₃-антагонистическими свойствами РУ-1276. Установлено, что данное соединение проявляет выраженные антиэметические свойства, не связанные с влиянием на дофаминовую нейротрансмиссию.

Изучение новых производных амизила

Е. Е. Яковлева

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Известно, что амизил, обладает широким спектром фармакологического действия, в том числе холиноблокирующими свойствами. Для применения в клинической практике амизил был рекомендован в качестве транквилизатора, но не нашел широкого применения. Целью данного исследования является поиск новых более эффективных производных амизила, обладающих более выраженным транквилизирующим и антидепрессивным свойствами.

Соединения получены в отделе нейрофармакологии имени С. В. Аничкова ФГБУ НИИЭМ СЗО РАМН. Опыты выполнены на белых мышцах-самцах и крысах породы Вистар. Определена острая и хроническая токсичность, влияние на двигательную активность, на ареколиновый и никотиновый гиперкинезы, а также снотворный эффект вновь синтезированных веществ. С помощью поведенческих тестов, таких как открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, условная реакция пассивного избегания, изучены исследовательская способность, вегетативный статус, уровень тревожности и память животных. Для оценки депрессивности использовали резерпиновую модель депрессии и тест Порсолта. Все показатели изучены в сравнении с таковыми у транквилизатора диазепам и антидепрессанта amitриптилина.

Анализируя полученные в ходе исследования данные установили, что в тестируемой группе новых производных амизила существуют фармакологические соединения с активирующим и с седативным эффектами. Все препараты обладают снотворной активностью и не только не оказывают отрицательного влияния на процессы формирования памяти, но и проявляют тенденцию к ее улучшению.

Выявлено, что в анализируемой группе новых веществ имеются соединения, проявляющие выраженное транквилизирующее действие, и соединения с антидепрессивным эффектом, что делает их перспективными в отношении терапии депрессий и тревожных расстройств.

Влияние L-тироксина на функциональную активность гликопротеина-P в эксперименте

Е. Н. Якушева, А. С. Бирюкова, А. В. Шулькин

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань

Цель исследования — изучить влияние L-тироксина на функциональную активность гликопротеина-P (Pgp) в эксперименте.

Методы. Работа выполнена на 12 половозрелых самцах кроликов породы шиншилла, средней массой 3500 ± 100 г. Животным 1-й серии вводили L-тироксин («Berlin Chemie») подкожно в дозе 25 мкг/кг массы, животным 2-й серии — в дозе 100 мкг/кг. За сутки до начала эксперимента, через 14 дней введения L-тироксина и на 5-й день его отмены определяли активность Pgp по фармакокинетике его маркерного субстрата — фексофенадина (Ф), который вводили однократно *per os* в дозе 30 мг/кг массы. Концентрацию Ф в плазме крови определяли методом ВЭЖХ, уровень тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в сыворотке крови — радиоиммунным методом. Рассчитывали C_{max} — максимальная концентрация Ф при однократном введении, T_{max} — время достижения максимальной концентрации, AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация – время» от нуля до последнего забора крови, $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой «концентрация – время» от нуля до бесконечности, MRT — среднее время удержа-

ния препарата в кровотоке, общий клиренс (Cl). Данные обрабатывали статистически тестом ANOVA повторных измерений или с помощью критерия Фридмана.

Результаты. Введение низкой и высокой доз L-тироксина приводило к развитию гипертиреоза, что проявлялось достоверным ($p < 0,05$) повышением уровней Т4 на 249,5 и 245,1 %, Т3 — на 496,1 и 450,0 % и снижением содержания ТТГ в сыворотке крови на 36,9 и 19,4 % соответственно по сравнению с исходными значениями. На 5-й день отмены низкой дозы L-тироксина изучаемые параметры нормализовались, а при отмене высокой дозы гормона содержание Т3 оставалось повышенным на 133,3 % ($p < 0,05$), концентрация Т4 снижалась на 39,9 % ($p < 0,05$), уровень ТТГ соответствовал норме. Применение L-тироксина в дозе 25 мкг/кг в течение 14 дней вызывало снижение C_{\max} фексофенадина на 39,4 % ($p < 0,05$), AUC_{0-t} на 62,4 % ($p < 0,05$), MRTt на 35,0 % ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. На 5 день отмены L-тироксина MRTt оставалось сниженным на 40,0 % ($p < 0,05$). При введении L-тироксина в дозе 100 мкг/кг массы в течение 14 дней C_{\max} фексофенадина снизилась на 54,9 % ($p < 0,05$), $AUC_{0-\infty}$ — на 63,7 % ($p < 0,05$), MRTt на 45,7 % ($p < 0,05$), а Cl увеличился на 183,3 % ($p < 0,05$). На 5 день отмены высокой дозы L-тироксина C_{\max} оставалась сниженной на 16,8 % ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным.

Выводы. Введение L-тироксина кроликам в течение 14 дней, вызывает дозозависимую индукцию функциональной активности гликопротеина-P.

Влияние тиамазола на функциональную активность гликопротеина-P в эксперименте

Е. Н. Якушева, А. С. Бирюкова, А. В. Шулькин

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздравоохранения РФ, Рязань

Цель исследования — изучить влияние тиамазола на активность гликопротеина-P (Pgp) в эксперименте.

Методы. Работа выполнена на 12 самках кроликов породы шиншилла, массой 3500 ± 100 г. Животным 1-й серии вводили тиамазол (мерказолил, «Акрихин») перорально в дозе 2,5 мг/кг, животным 2-й серии — в дозе 5 мг/кг массы. За сутки до начала опыта, через 21 день введения тиамазола и на 5-й день отмены препарата определяли активность Pgp по фармакокинетике его маркерного субстрата — фексофенадина (Ф), который вводили однократно *per os* в дозе 30 мг/кг массы. Концентрацию Ф в плазме крови определяли методом ВЭЖХ, уровень тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в сыворотке крови — радиоиммунным методом. Рассчитывали C_{\max} — максимальная концентрация Ф при однократном введении, T_{\max} — время ее достижения, AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация – время» от нуля до последнего забора крови, $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой «концентрация – время» от нуля до бесконечности, MRT — среднее время удержания препарата в кровотоке, общий клиренс (Cl). Данные обрабатывали статистически тестом ANOVA повторных измерений или с помощью критерия Фридмана.

Результаты. Введение тиамазола в дозе 2,5 мг/кг массы приводило к 21-му дню опыта к снижению концентрации Т4 на 25,8 % ($p < 0,05$), Т3 — на 37,0 % ($p < 0,05$) и увеличению уровня ТТГ на 27,9 % ($p < 0,05$). На 5 день отмены препарата содержания Т4 снижалось на 26,5 % ($p < 0,05$), концентрация ТТГ повышалась на 26,2 % ($p < 0,05$). К 21 дню введения тиамазола в дозе 5 мг/кг массы концентрация Т4 уменьшилась на 37,0 % ($p < 0,05$), Т3 — на 29,7 % ($p < 0,05$), уровень ТТГ увеличился на 38,4 % ($p < 0,05$). На 5 день отмены тиамазола содержание Т4 оставалось ниже исходного уровня на 43,0 % ($p < 0,05$), Т3 — на 24,3 % ($p < 0,05$), а концентрация ТТГ превышала его на 33,8 % ($p < 0,05$). При введении тиамазола в дозе 2,5 мг/кг массы в течение 21 дня наблюдалось повышение C_{\max} Ф на 23,5 % ($p < 0,05$), на 5 день отмены препарата — на 23,4 % ($p < 0,05$). При назначении тиамазола в дозе 5 мг/кг массы в течение 21 дня происходило достоверное ($p < 0,05$) повышение C_{\max} Ф на 31,0 %, AUC_{0-t} — на 44,7 % и снижение Cl на 38,4 %. На 5 день отмены препарата C_{\max} , AUC_{0-t}

$AUC_{0-\infty}$, MRT превышали исходные значения на 35,3, 60,4, 72,1 и 100,6 % соответственно ($p < 0,05$), Cl был снижен на 51,3 % ($p < 0,05$).

Вывод. Введение тиамазола кроликам в течение 21 дня вызывает дозозависимое ингибирование функциональной активности гликопротеина-P, сохраняющееся на 5-й день отмены препарата.

Оценка линейности фармакокинетики нового фенольного антиоксиданта 4-метил-2,6-диизоборнилфенола

Е. А. Яновская, Г. А. Чернышева,

В. И. Смольякова, Р. В. Гурто

ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

Цель исследования — изучение фармакокинетических параметров нового полусинтетического соединения 4-метил-2,6-диизоборнилфенола (ИБФ) в плазме крови крыс после внутрижелудочного введения в разных дозах для оценки линейности фармакокинетики ИБФ.

Опыты проводили на 192 крысах-самцах Вистар массой 380 – 420 г. ИБФ вводили однократно внутрижелудочно в дозе 20, 100, 200 мг/кг в крахмальной слизи. Контрольные животные получали растворитель эквивалентно. Пробы крови, стабилизированные гепарином, забирали из общей сонной артерии через 1, 2, 3, 4, 5, 8, 16, 24 ч после введения ИБФ и получали плазму. Количественное определение ИБФ в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на микроколоночном хроматографе «Миличром А-02». Для определения биодоступности ИБФ при внутрижелудочном введении предварительно была проведена оценка его фармакокинетики после внутривенного введения крысам в дозе 1,2 мг/кг. Было установлено, что полупериод распределения ИБФ при внутривенном введении из центральной в периферическую камеру составил 0,4 мин. Поскольку этот параметр очень мал, для упрощения расчетов фармакокинетических параметров при внутрижелудочном введении использовали однокамерную модель с всасыванием.

В результате исследования было показано, что профили фармакокинетических кривых после введения трех доз ИБФ существенно не отличались. Установлено, что независимо от введенной дозы, ИБФ ограничено всасывается в организме. Показатель абсолютной биодоступности ИБФ составил 12,1, 2,7, 1,4 % для доз 20, 100, 200 мг/кг соответственно. После введения доз 20, 100, 200 мг/кг ИБФ достигает максимальной концентрации в системном кровотоке к 4 ч (3,25, 3,58, 3,81 мг/мл). Показатели кажущегося объема распределения (470,5, 487,7, 521,2 мл/кг) значительно превышают объем циркулирующей крови у крыс (70 – 75 мл/кг), что свидетельствует о хорошем проникновении ИБФ в ткани органов. Полученные значения периода полувыведения 6,13, 6,36, 6,79 ч и константы элиминации 0,113, 0,109, 0,102 ч⁻¹ соответственно для доз 20, 100, 200 мг/кг свидетельствуют об относительно медленном выведении препарата из организма. Время удержания ИБФ в организме для исследованных доз составило в среднем 11 ч. Общий клиренс составил 53,16 мл/(ч · кг).

Таким образом, было установлено, что фармакокинетика ИБФ нелинейна в связи с ограниченной всасываемостью соединения в организме. Рассчитанные фармакокинетические параметры для доз 20, 100, 200 мг/кг существенно не отличаются друг от друга.

Анализ бензодиазепиновой рецепции у беспородных мышей, разделенных по фенотипу эмоционально-стрессовой реакции

М. А. Яркова, И. В. Рыбина, Н. Г. Богдан

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В предыдущих работах нами установлено, что реакция страха инбредных мышей Balb/c и крыс MR в тесте «открытое поле» (ОП) сопровождается падением бензодиазепиновой рецепции (БДР). У мышей, устойчивых к данному виду стресса, мышей C57Bl/6 и крыс MNRA сдвигов в параметрах связывания меченых бензодиазепинов не установлено. Повышение интенсивности стрессового воздействия в тесте «контакт с хищником» вызывает снижение связывающей способности бензодиазепинового участка

ГАМКА рецептора как у мышей Balb/c, так и C57Bl/6. Во всех случаях падение БДР предотвращалось анксиолитиками. В настоящей работе закономерности, выявленные на инбредных животных, подтверждены на беспородной популяции.

Цель исследования. Изучить изменения бензодиазепиновой рецепции в мозге беспородных мышей, разделенных по уровню тревожности, при стрессовых воздействиях в тестах «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «контакт с хищником» (КХ) и при введении анксиолитиков.

Методы. ОП, ПКЛ, КХ, радиолигандный анализ. Разделение мышей на высоко- (ВТ) и низко-тревожные (НТ) группы проводили по интегральному показателю общей двигательной активности в тесте ОП.

Результаты. Статистически значимое снижение специфического связывания [N-метил-³H]-флунитразепама с P₁ + P₂ мембранной фракцией мозга мышей в условиях ПКЛ наблюдалось только у ВТ группы мышей. Диазепам (1,0 мг/кг, в/бр) и Афобазол (1,0 мг/кг, в/бр) предотвращали стресс-индуцированное снижение связывания у ВТ группы мышей и проявляли выраженные анксиолитические свойства в тесте ПКЛ. Анксиогенная обстановка теста КХ приводила к значимому снижению связывания меченого лиганда в обеих группах беспородных мышей. На фоне предварительного введения анксиолитиков нарушение рецепции не регистрировалось.

Выводы. Подтверждены на беспородной популяции мышей, полученные на инбредных животных результаты об изменениях бензодиазепиновой рецепции при стрессовых воздействиях и при введении анксиолитиков, что позволяет сделать заключение о маркерной значимости данного феномена для тревожных состояний.

Immunotoxicity study of the peat distillate

G. I. Djachuk, A. A. Atsapkina, K. L. Kryshen,
O. I. Avdeeva, D. D. Beketova, M. N. Makarova,
A. N. Shikov, V. G. Makarov

St. Petersburg Institute of Pharmacy, St. Petersburg, Russia

Peat and peat extracts have been successfully applied for a variety of clinical indications, but relatively little information is available about its safety profile.

The aim of the study was to evaluate the immunotoxic potential of the peat distillate. The effects on humoral, cell-mediated and non-specific immune response were studied. Method of hemagglutination reaction (antibody titre) with sheep red blood cells (SRBC) was used to evaluate the humoral immune response. Cell-mediated immunity was evaluated using the delayed-type hypersensitivity (DTH) reaction to SRBC. Phagocytic activity of mice peritoneal macrophages was used to evaluate the non-specific immune response. Male C57Bl/6 mice were used in all experiments. Animals were administered with peat distillate during five days ones a day in doses 0.1 ml (the estimated therapeutic dose) and 1 ml per animal per os.

Experiments with animals were approved by the Institutional Ethics Committee on the Use of Animals, complied with the National Institutes of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals (Publication No. 85 – 23, revised 1985) and follows the Principles of Good Laboratory Practice (GOST R 53434 – 2009, identical to OECD GMP). Healthy animals were obtained from the Russian Academy of Medical Sciences (Rappolovo, Russia).

Peat distillate had no biologically effects on any of the parameters examined. There were no any changes in antibody production (antibody titre), the development of DTH response and phagocytic activity of peritoneal macrophages.

In conclusion peat distillate administration has no immunotoxic and any adverse effects on different stages of immunity including the humoral, cell-mediated and non-specific immune response.

Acknowledgements. The study was supported by FORESTSPECS project, grant agreement 227239.

General toxicity study of the suberin acids

G. I. Djachuk¹, O. I. Avdeeva¹, I. E. Makarenko¹,
M. N. Makarova¹, A. N. Shikov¹, V. G. Makarov¹,
M. Pirttimaa², P. Pitkänen², S. Alakurtti²

¹St. Petersburg Institute of Pharmacy, St. Petersburg, Russia;

²VTT Technical Research Centre of Finland, Espoo, Finland

General toxicity study (acute and chronic) is the part of preclinical program for safety evaluation of new pharmaceuticals. In the acute toxicity study toxic, maximum tolerable and lethal doses for rats and mice were determined. The aim of the chronic toxicity study was to determine the safety profile of the suberin acids. The suberin acids are a mixture of straight chain, even numbered C₁₆ – C₂₄ hydroxy carboxylic acids and dicarboxylic acids, with epoxy, hydroxy and/or olefinic functionalities in the middle of the chain. Outer birch bark is rich in suberin acids, and the studied mixture was isolated from the extractives free bark with alkaline 2-propanol hydrolysis according to the literature procedure [1].

Experiments with animals were approved by the Institutional Ethics Committee on the Use of Animals, complied with the National Institutes of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals (Publication No. 85-23, revised 1985) and follows the Principles of Good Laboratory Practice (GOST R 53434–2009, identical to OECD GMP). Healthy animals were obtained from the Russian Academy of Medical Sciences (Rappolovo, Russia).

In acute toxicity study suberin acids was administered oral and intraperitoneal in five doses 500, 2000, 5000, 10,000, and 15,000 mg/kg to the outbred female and male rats and mice in the same doses for each type of animals. Each group consisted of 5 animals of both sexes. In chronic experiment the tested medicine was administered intraperitoneal during 90 days in doses 50, 500, and 1000 mg/kg (of oil extract) to outbred female and male rats (10 animals per group).

In acute experiment LD₅₀ was not determined due to the absence of experimental animals lethality. The maximum dose of oral treatment was 15,000 mg/kg, therefore the tested pharmaceutical can be attributed to Class VI relatively harmless compounds according to the classification of Hodge and Sterner [2].

In chronic experiments on the laboratory rats and mice there was no any toxic effects after 90 days of treatment for tested drug in all doses.

References

1. Ekman R., Eckerman C., Mattial T., Suokas E. Method for converting vegetable material into chemicals. US Pat. 4732708 Mar. 22, 1988
2. Hodge H. C. and Sterner L. H. Tabulation of toxicity classes // Am. Industr. Hyg. Ass. Quart. 1943. Vol. 10(4). p. 93.

Acknowledgements. the study was supported by FORESTSPECS project, grant agreement 227239.

A study to evaluate attitude and practices towards ADR reporting among private practitioners in Malaysia

Haidir Roslan, Fatimah Ismail, Renu Agarwal,
Aqil Mohammad Daher, Nuramalina Ahmad Ehsan,
Rozana Abdul Rahim, Mohd Zamir Mohd Nor,
Nafeeza Mohd Ismail

Universiti Teknologi MARA, Faculty of Medicine, Level 20, Tower 1,
Science & Technology Complex, 40450 Shah Alam, Selangor,
Malaysia

Underreporting of adverse drug reaction (ADRs) by private practitioners is a serious concern in Malaysia. The purpose of this study was to evaluate the attitude and practice among private practitioners with regards to ADR reporting.

Private practitioners in Kuala Lumpur and adjoining areas participated in this study by answering a questionnaire based on previously done studies.

A total of 145 private practitioners participated in the study. Nearly half of them (49.7%) were willing to report ADRs only if they have observed similar reaction to other drugs of the same class and 76.6% said that they will report only when confident that the reaction is an ADR. More than half of the respondents said that they will report only if ADR is serious (63.45%), unusual (66.90%) and to a new product (59.31%). Moreover, a considerable number of practitioners were not sure of the whereabouts of the agency to which to report (57%) and

68.8% said that the card is not available and they do not know from where they can get the ADR reporting card. Although, 60.9% participants disagreed that the card is difficult to fill, 47.8% said that the space provided is not enough. Among the respondents, there was concern about revealing their own identity (36.6%) and that of the patient's (47%). Up to 63% were not sure whether the patient's confidentiality will be maintained. Among all, 38.5% were worried that filling the card will hold them responsible for causing harm to the patient, however, 79.6% disagreed that ADR reporting can put their career at risk. Moreover, 37.5% were worried about the possible legal liabilities. Among all, 47.4% said that it takes too much time to report ADR, they are too busy to report (40.6%) and 54.6% suspected that they will be asked for more information. Only 20.5% of respondents expected financial reimbursement for ADR reporting. Attitude and practice index was calculated by giving each subject a code. Those with more than 70% favorable responses were placed in «good» attitude/practice category and the rest in «poor-acceptable» category. The items analyzing attitude revealed that approximately two-third (73.1%) of practitioners have poor-acceptable attitude and more than half (56.6%) had poor-acceptable practices towards ADR reporting.

The private practitioners in Malaysia have «poor-acceptable» attitudes and practices regarding ADR reporting. This may be a contributing factor in significant underreporting of ADRs by private practitioners in Malaysia.

A study to evaluate the status of knowledge among the private practitioners regarding ADR reporting system in Malaysia

Fatimah Ismail, Haidir Roslan, Renu Agarwal, Aqil Mohammad Daher, Nuramalina Ahmad Ehsan, Rozana Abdul Rahim, Mohd Zamir Mohd Nor, Nafeeza Mohd Ismail

Universiti Teknologi MARA, Faculty of Medicine, Level 20, Tower 1, Science & Technology Complex, 40450 Shah Alam, Selangor, Malaysia

Spontaneous and voluntary Adverse Drug Reaction (ADR) reporting by health personnel is commonly practiced method of pharmacovigilance in many WHO member countries including Malaysia. However, significant ADR underreporting especially by private practitioners, is a serious concern. Lack of knowledge about the ADR reporting may be a contributing factor. This study was done to determine the status of knowledge among private practitioners in Malaysia with regards to the type of ADRs to be reported and purpose of ADR reporting.

A questionnaire-based survey included private practitioners working in Kuala Lumpur and adjoining areas. Knowledge index was calculated by giving each subject a code of knowledge. Those with more than 70% correct responses were placed in «good knowledge» and the rest in «poor-acceptable knowledge» category.

A total of 145 subjects, 90 males and 55 females, participated in the study. Among all, 61.4% were graduates and 38.6% possessed higher degree. The mean age of the participant was 43.96 ± 11.52 years and mean duration of clinical experience was 17.32 ± 9.84 years. Only 58.6% of participants correctly responded that all suspected reactions to established drugs in new combination or for new indication should be reported. Moreover, 45.5% respondents answered that only serious reactions need to be reported and 46.2% said that only proven reactions need to be reported. However, 89.7% correctly responded that all serious reactions to new and old products should be reported. Majority of respondents said that ADR reporting helps in measuring the ADR incidence (91.7%), identification of previously unrecognized ADR (75.2%), ADR characterization (83.4%), comparison between drugs of similar therapeutic classes (91.7%) and to identify safe drugs (83.4%). Up to 36.6% answered that ADR reporting can not help in identification of predisposing factors and 81.9% believed that really serious ADRs are well documented before the drug is marketed. Nearly half (52.1%) of the respondents said that it is nearly impossible to determine if a drug is responsible for a particular adverse event. Knowledge index for more than half of the respondents (57.2%) was in the range of poor-acceptable.

The private practitioners in Malaysia lack sufficient knowledge about the type of ADRs to be reported and the purpose of ADR repor-

ting. This may be a factor responsible for ADR underreporting by private practitioners in Malaysia.

An evaluation of the effects of oral magnesium taurate in delaying the onset and progression of experimental cataract in rats

Nur Adilah Awaludin¹, Nur Farhana Ahmad Fisol¹, Renu Agarwal¹, Igor Iezhitsa¹, Thuhairah Hasrah Abdul Rahman¹, Puneet Agarwal², Alexander A. Spasov³, Alexander A. Ozerov³, Nafeeza Mohd Ismail¹

¹Universiti Teknologi MARA, Faculty of Medicine, Shah Alam, Selangor, Malaysia;

²International Medical University, IMU Clinical School, Department of Ophthalmology, Seremban, Malaysia;

³Volgograd State Medical University, Research Inst. of Pharmacology, Volgograd, Russia

The cataractous opacity is caused by denaturation of lens proteins due to activation of calcium-dependent enzyme-calpain. This enzyme activation results from high lens calcium (Ca) due to altered functions of membrane associated ATPases requiring magnesium (Mg) as cofactor. Intracellular Mg deficiency may result in lens opacity. Therefore, we evaluated the effects of oral magnesium taurate (MT) in delaying the onset and progression of galactose-induced cataract in rats.

Sprague – Dawley rats, weighing 80 – 100 g, were divided into 3 groups of 8 animals each: normal diet group (ND), 30% galactose diet group (GD) and 30% galactose diet with oral MT (2.8 mg/100 g BW/day) group (GDT). Cataract progression was evaluated weekly by slit lamp and was graded into 0, 1(a, b, c), 2 (a, b), 3 and 4 stages according to progression from vesicle formation in the peripheral cortex to nuclear cataract. All stages were coded from 1 – 8 and opacity index (OI) was calculated for each rat. Animals were sacrificed after 21 days. Serum and lenticular (one lens/animal) Ca/Mg was estimated (spectrophotometry). Other lens from each rat was subjected to superoxide dismutase activity (SOD) and reduced glutathione (GSH) level estimation (ELISA).

At week 1, OI in GDT (0.20 ± 0.04) was lower than GD (0.29 ± 0.08 ; $p < 0.01$) but higher than ND (0.08 ± 0.01 ; $p < 0.0001$). Similar observation was made at week 2 with OI of 0.41 ± 0.03 in GDT as compared to GD (0.52 ± 0.05 ; $p < 0.0001$) and ND (0.08 ± 0.01 ; $p < 0.0001$). Differences ($p < 0.0001$ vs GD, ND) persisted at week 3 with OI of 0.53 ± 0.04 , 0.63 ± 0.05 and 0.08 ± 0.01 in GDT, GD and ND respectively. Serum and lens Ca/Mg ratio for GD was 2.41 ± 0.35 and 1.36 ± 0.38 respectively whereas for GDT, it was 2.32 ± 0.26 and 1.16 ± 0.18 . In ND, the lens Ca/Mg ratio was lower ($p < 0.05$) compared to the other two groups. Although, serum and lens Ca/Mg ratio were decreased in GDT, the differences were not significant. GSH was reduced ($p < 0.05$) in GD and GDT with 45.59 and 26.68% decrease respectively as compared to ND. However, GSH concentration in GDT was insignificantly higher than in GD. Upregulation of SOD activity ($p < 0.05$) was higher in GD and GDT by 2.76 and 1.77 times, respectively as compared to ND. However, in GDT, SOD activity was lower ($p < 0.05$) than GD.

The study demonstrated that oral MT causes increased lens magnesium, reduced lenticular oxidative stress and thereby tends to delay the onset and progression of galactose-induced cataract in rats.

Effects of topical magnesium taurate on the development and progression of galactose-induced cataract in rats

Nur Farhana Ahmad Fisol¹, Nur Adilah Awaludin¹, Igor N. Iezhitsa^{1,2}, Renu Agarwal¹, Nafeeza Mohd Ismail¹, Thuhairah Hasrah Abdul Rahman¹, Puneet Agarwal³, Alexander A. Spasov², Alexander A. Ozerov², Muhamad Salama⁴

¹Universiti Teknologi MARA, Faculty of Medicine, Shah Alam, Malaysia;

²Volgograd State Medical University, Research Institute of Pharmacology, Volgograd, Russia;

³International Medical University, IMU Clinical School, Department of Ophthalmology, Seremban, Malaysia;

Cataract, a leading cause of blindness, accounts for nearly half (47.8%) of all cases of blindness. Evidences suggest that magnesium (Mg) and amino acid taurine independently delay the onset of cataract in the galactosemic rats. It suggests that the combination of Mg and taurine as topical magnesium taurate (MgT) may be useful against the ophthalmic manifestations initiated by the accumulation of polyols in the lens. Therefore, we undertook this study to evaluate the effect of topical MgT on development and progression of galactose-induced cataract in rats.

Forty-five Sprague – Dawley rats, weighing 80 – 100 g, were divided into three groups; (1) normal diet group (NG), (2) 30% galactose diet group (UTG) (3) 30% galactose plus topical treatment group with MgT (TG). MgT 1% solution was instilled thrice a day for 21 days. Weekly slit-lamp examination was done to assess cataract progression. Cataract was graded according to classification of Sippel (1966) with modification and opacity index (OI) was calculated for each rat. Total Ca and Mg levels in serum and lenses were estimated using spectrophotometry. Superoxide dismutase activity (SOD) and reduced glutathione (GSH) level estimation was done by ELISA.

Although, OI at week 1 in TG (0.22 ± 0.04), was higher than NG (0.08 ± 0.01 ; $p < 0.001$), it was lower than UTG (0.29 ± 0.08 ; $p = 0.01$). At week 2 also, OI in TG was lower (0.43 ± 0.02 ; $p < 0.0001$) as compared to UTG (0.52 ± 0.05) but higher than NG (0.08 ± 0.01 ; $p < 0.0001$). Similar differences in UTG persisted at week 3 with OI of 0.51 ± 0.03 , 0.63 ± 0.05 and 0.08 ± 0.01 in TG, UTG and NG respectively ($p < 0.0001$ vs UTG, NG). The serum Ca/Mg ratio in NG (2.22 ± 0.29 ; $p = 0.03$) was lower than both the galactose-fed groups. In TG it was lower than the UTG but the difference was not significant ($p = 0.28$). Lens Ca/Mg ratio, although, was higher in both galactose-fed groups than NG ($p < 0.001$), it was lower in TG (1.05 ± 0.17) as compared to the UTG (1.36 ± 0.38 ; $p < 0.05$). The SOD activity was higher in TG and UTG by 1.80 and 2.76 times respectively as compared to NG ($p < 0.01$). However, in TG, the SOD activity was insignificantly lower than UTG. GSH was significantly lower by 45.59 and 25.20% in UTG and TG respectively as compared to NG ($p < 0.05$). However, in TG, GSH level was higher than UTG ($p < 0.05$).

The study demonstrated that topical treatment with MgT reduces lenticular oxidative stress and tends to delay the onset and progression of experimental cataract in rats.

Role of MMP, TNF-alpha and angiotensin II receptors in the ocular hypotensive action of angiotensin converting enzyme inhibitors

Raja Nor Intan SRM Yassin¹, A. V. Krasilnikova¹, R. Agarwal¹, P. Agarwal¹, Nafeeza M. Ismail²

¹Faculty of medicine, Universiti Teknologi of MARA, 40450 Shah Alam, Selangor Darul Ehsan, Malaysia;

²International Medical University, IMU Clinical School, Department of Ophthalmology, Jalan Rasah, Seremban, Malaysia

Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) are attractive as a treatment of glaucoma because they have been shown to reduce intraocular pressure (IOP). However, the mechanisms of ACEI-induced ocular hypotension are poorly understood. The aim of the study was to evaluate the role of matrix metalloproteinase (MMP), TNF-alpha and angiotensin II type 1 receptor activity in ACEI-induced ocular hypotension.

The normotensive Sprague Dawley rats ($n = 40$) were randomized into 4 groups. The group 1 was pretreated with vehicle and then treated by topical instillation of single drop (10 μ l) of vehicle in control eye and 1.00% enalaprilat in test eye. Group 2 and 3 were pretreated with 0.5% thalidomide (TNF-alpha inhibitor) and 0.05% GM-6001 (MMP inhibitor) respectively and then were treated by vehicle in control eye and 1.00% enalaprilat in test eye. The group 4 was pretreated with vehicle and subsequently treated by 2.00% losartan potassium in test eye. Changes in the IOP were estimated by using tonopen at 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 and 24 h post-treatment.

All groups showed a significant ($p < 0.05$) IOP reduction in test eyes in the first 6 – 8 h post-treatment. In the enalaprilat group, the minimum and maximum mean IOP reduction as compared to that at baseline were 3.00 ± 1.39 (6.9%) and 3.58 ± 0.57 mm Hg (20.3%), respec-

tively. While thalidomide and GM-6001 pretreated groups showed maximum mean IOP reduction of 2.4 ± 0.86 (13.4%) and 2.0 ± 0.56 mm Hg (11.2%), respectively. The same groups showed minimum mean IOP reduction of 1.0 ± 0.77 (5.5%) and 0.9 ± 0.58 mm Hg (4.8%), respectively. The minimum and maximum mean IOP reduction for losartan potassium treated group were 0.76 ± 1.07 (4.2%) and 2.35 ± 1.39 mm Hg (13.3%), respectively. Comparison of all tested eyes among groups demonstrated that IOP reduction in enalaprilat group was significantly higher than the losartan potassium treated group and the groups pretreated with thalidomide and GM-6001.

Enalaprilat-induced IOP reduction was significantly attenuated by thalidomide and GM-6001 pretreatment. The results provide the evidence of involvement of MMP and TNF-alpha activation in the mechanisms of ACEI-induced ocular hypotension. Losartan-induced ocular hypotensive effect showed that reduced activation of angiotensin II type 1 receptors also plays a role in ACEI-induced IOP reduction.

Steroid-induced ocular hypertension in rats: a model for screening new antiglaucoma medications

Norhafiza Razali¹, Renu Agarwal¹, Puneet Agarwal², Nafeeza Mohd Ismail¹

¹Universiti Teknologi MARA, Faculty of Medicine, Level 20, Tower 1, Science & Technology Complex, 40450 Shah Alam, Selangor, Malaysia;

²International Medical University, IMU Clinical School, Department of Ophthalmology, Jalan Rasah, Seremban, Malaysia

Intraocular pressure (IOP) is the primary risk factor in the development of glaucoma. Screening of IOP lowering activity of newer medications requires appropriate, easy to achieve and cheap animal models. Several currently used animal models involve invasive methods and are expensive. Here we describe development and standardization of steroid-induced ocular hypertension (SIOH) in rats and pharmacological utility of this model by studying IOP lowering effects of single drop application of 5 groups of antiglaucoma drugs.

Method of IOP estimation (Tonopen) was standardized by repeat estimations done by two independent observers twice at an interval of 1 week using 15 Sprague Dawley rats (30 eyes). To develop SIOH model, after baseline IOP estimation, 20 rats were instilled with of 10 μ l of dexamethasone(0.1%), bilaterally, twice daily, for 40 days. Subsequent IOP estimations were done weekly for 2 weeks and then biweekly. Two groups of animals ($n = 8$), group 1 normotensive (NT) and group 2 SIOH, were used to evaluate IOP lowering effect of single drop application of pilocarpine 2%, timolol 0.5%, dorzolamide 2%, brimonidine 0.2% and latanoprost 0.005%. Each drug, therefore, was evaluated in NT and SIOH rats. 20 μ l of test drug was instilled in one eye and contralateral eye served as control. IOP was estimated at regular intervals over 24 h post instillation.

IOP estimations by Tonopen showed good repeatability and reproducibility. Mean IOP estimation by 1st observer was 16.2 ± 0.56 and 16.4 ± 0.72 mm Hg on 1st and 2nd occasion, respectively. Mean IOP estimated by 2nd observer was 16.7 ± 0.89 and 16.9 ± 1.07 mm Hg on 1st and 2nd occasion, respectively. Steroid instillation caused significant IOP elevation ($p < 0.001$) in 80% of the animals with a mean IOP of 23.1 ± 1.61 mm Hg at day 36 as compared to the mean baseline IOP of 17 ± 0.99 mm Hg. Timolol, dorzolamide, and brimonidine produced maximum IOP reduction of 15.67, 15.96, and 11.21%, respectively in NT eyes and 19.66, 19.20, and 17.30%, respectively in SIOH eyes, 2 h postdosing. Peak IOP reduction with pilocarpine amounted to 8.42 and 16.25% in NT and SIOH eyes, respectively, at 1.5 h. Peak effect of latanoprost was delayed up to 10 h and amounted to 20.02 and 26.91% in NT and SIOH eyes, respectively.

All antiglaucoma agents showed significantly higher IOP reduction ($p < 0.01$) in SIOH eyes as compared to the NT eyes thereby demonstrating the pharmacological utility of the SIOH model in screening of antiglaucoma agents.

Steroid-induced ocular hypertension in rats: a model for screening new antiglaucoma medications

Norhafiza Razali¹, Renu Agarwal¹, Puneet Agarwal²,
Nafeeza Mohd Ismail¹

¹Universiti Teknologi MARA, Faculty of Medicine, Level 20, Tower 1,
Science & Technology Complex, 40450 Shah Alam, Selangor,
Malaysia;

²International Medical University, IMU Clinical School, Department
of Ophthalmology, Jalan Rasah, Seremban, Malaysia

Intraocular pressure (IOP) is the primary risk factor in the development of glaucoma. Screening of IOP lowering activity of newer medications requires appropriate, easy to achieve and cheap animal models. Several currently used animal models involve invasive methods and are expensive. Here we describe development and standardization of steroid-induced ocular hypertension (SIOH) in rats and pharmacological utility of this model by studying IOP lowering effects of single drop application of 5 groups of antiglaucoma drugs.

Method of IOP estimation (Tonopen) was standardized by repeat estimations done by two independent observers twice at an interval of 1 week using 15 Sprague Dawley rats (30 eyes). To develop SIOH model, after baseline IOP estimation, 20 rats were instilled with of 10 µl of dexamethasone (0.1%), bilaterally, twice daily, for 40 days. Subsequent IOP estimations were done weekly for 2 weeks and then biweekly. Two groups of animals ($n = 8$), group 1 normotensive (NT) and group 2 SIOH, were used to evaluate IOP lowering effect of single drop application of pilocarpine 2%, timolol 0.5%, dorzolamide 2%, brimonidine 0.2% and latanoprost 0.005%. Each drug, therefore, was evaluated in NT and SIOH rats. 10 µl of test drug was instilled in one eye and contralateral eye served as control. IOP was estimated at regular intervals over 24 h post instillation.

IOP estimations by Tonopen showed good repeatability and reproducibility. Mean IOP estimation by 1st observer was 16.2 ± 0.56 and 16.4 ± 0.72 mm Hg on 1st and 2nd occasion, respectively. Mean IOP estimated by 2nd observer was 16.7 ± 0.89 and 16.9 ± 1.07 mm Hg on 1st and 2nd occasion, respectively. Steroid instillation caused significant IOP elevation ($p < 0.001$) in 80% of the animals with a mean IOP of 23.1 ± 1.61 mm Hg at day 36 as compared to the mean baseline IOP of 17 ± 0.99 mm Hg. Timolol, dorzolamide and brimonidine produced maximum IOP reduction of 15.67, 15.96, and 11.21%, respectively in NT eyes and 19.66, 19.20, and 17.30%, respectively in SIOH eyes, 2 h postdosing. Peak IOP reduction with pilocarpine amounted to 8.42 and 16.25% in NT and SIOH eyes, respectively, at 1.5 h. Peak effect of latanoprost was delayed up to 10 h and amounted to 20.02 and 26.91% in NT and SIOH eyes, respectively.

All antiglaucoma agents showed significantly higher IOP reduction ($p < 0.01$) in SIOH eyes as compared to the NT eyes thereby demonstrating the pharmacological utility of the SIOH model in screening of antiglaucoma agents.

Steroid-induced ocular hypertension in rats: a model for screening new antiglaucoma medications

Norhafiza Razali¹, Renu Agarwal¹, Puneet Agarwal²,
Nafeeza Mohd Ismail¹

¹Universiti Teknologi MARA, Faculty of Medicine, Level 20, Tower 1,
Science & Technology Complex, 40450 Shah Alam, Selangor,
Malaysia;

²International Medical University, IMU Clinical School, Department
of Ophthalmology, Jalan Rasah, Seremban, Malaysia

Intraocular pressure (IOP) is the primary risk factor in the development of glaucoma. Screening of IOP lowering activity of newer medications requires appropriate, easy to achieve and cheap animal models. Several currently used animal models involve invasive methods and are expensive. Here we describe development and standardization of steroid-induced ocular hypertension (SIOH) in rats and pharmacological utility of this model by studying IOP lowering effects of single drop application of 5 groups of antiglaucoma drugs.

Method of IOP estimation (Tonopen) was standardized by repeat estimations done by two independent observers twice at an interval of 1 week using 15 Sprague – Dawley rats (30 eyes). To develop SIOH model, after baseline IOP estimation, 20 rats were instilled with of 10 µl of dexamethasone (0.1%), bilaterally, twice daily, for 40 days. Subsequent IOP estimations were done weekly for 2 weeks and then biweekly. Two groups of animals ($n = 8$), group 1 normotensive (NT) and group 2 SIOH, were used to evaluate IOP lowering effect of single drop application of pilocarpine 2%, timolol 0.5%, dorzolamide 2%, brimonidine 0.2% and latanoprost 0.005%. Each drug, therefore, was evaluated in NT and SIOH rats. 10 µl of test drug was instilled in one eye and contralateral eye served as control. IOP was estimated at regular intervals over 24 h post instillation.

IOP estimations by Tonopen showed good repeatability and reproducibility. Mean IOP estimation by 1st observer was 16.2 ± 0.56 and 16.4 ± 0.72 mm Hg on 1st and 2nd occasion, respectively. Mean IOP estimated by 2nd observer was 16.7 ± 0.89 and 16.9 ± 1.07 mm Hg on 1st and 2nd occasion, respectively. Steroid instillation caused significant IOP elevation ($p < 0.001$) in 80% of the animals with a mean IOP of 23.1 ± 1.61 mm Hg at day 36 as compared to the mean baseline IOP of 17 ± 0.99 mm Hg. Timolol, dorzolamide and brimonidine produced maximum IOP reduction of 15.67, 15.96, and 11.21%, respectively in NT eyes and 19.66, 19.20, and 17.30%, respectively in SIOH eyes, 2 h postdosing. Peak IOP reduction with pilocarpine amounted to 8.42 and 16.25% in NT and SIOH eyes, respectively, at 1.5 h. Peak effect of latanoprost was delayed up to 10 h and amounted to 20.02 and 26.91% in NT and SIOH eyes, respectively.

All antiglaucoma agents showed significantly higher IOP reduction ($p < 0.01$) in SIOH eyes as compared to the NT eyes thereby demonstrating the pharmacological utility of the SIOH model in screening of antiglaucoma agents.

Авторский указатель

А					
Абаимов Д. А.	6	Багинская А. И.	16, 117	Бочкарев В. К.	25
Абдукахарова Э. Д.	6	Багметова В. В.	16, 25, 100	Бочков П. О.	26, 200
Абунц С. А.	46	Багров А. Я.	85	Брездынок А. Д.	26
Абышев А. З.	77	Бадьштгов Б. А.	22, 92	Бреусенко В. Г.	179
Авакян Г. Г.	40, 139, 187	Баев Д. С.	16, 21	Бригадирова А. А.	26
Августинович Д. Ф.	188	Базанов Г. А.	17	Брилькова М. Е.	26
Авдеева Ж. И.	6, 10	Байдуллаева Ш. А.	108	Брудастов Ю. А.	96, 97
Авдеева О. И.	7, 61, 160	Байчурина А. З.	123, 147	Брюханов В. М.	7, 27, 39
Авдюнина Н. И.	7, 49, 51, 59, 129, 179, 182	Бакулин Д. В.	38	Брюшинина О. С.	27
Авенирова Е. Л.	29	Бакунина Н. С.	198	Бугаева Л. И.	27, 28, 56, 110, 114, 116
Аджи Ю. А.	201	Балабаньян В. Ю.	40	Бузыкин Б. И.	45, 84
Азарова О. В.	7	Бараканова Р. И.	17	Букатин М. В.	110
Айгумов М. Ш.	101	Барсук А. Л.	37, 125	Булатова М. В.	28
Айрапатов М. И.	31	Бастрыгин Д. В.	18, 26, 200	Бульон В. В.	104
Акопджанов А. Г.	8	Басченко Н. Ж.	164, 191	Бундикова Т. М.	116
Аксиненко С. Г.	8	Батищева Г. А.	18, 48, 86, 100	Бунеева О. А.	12
Алакуртгий С.	61	Батоцпыренова Е. Г.	53	Бунник В. И.	73, 112
Албегова Д. З.	146	Батурын В. А.	18	Бунятян Н. Д.	166, 195
Алеева Г. Н.	29	Башарин В. А.	19	Буравлева С. В.	98
Александрова И. Я.	159	Баширов Ф. В.	181	Бураков А. М.	102
Александрова Э. Г.	8	Безнин Г. В.	194, 198	Бурбелло А. Т.	29, 185
Алексеев В. К.	22	Безуглов В. В.	47, 113	Бурдейная К. В.	30
Алексеев К. В.	59, 179	Бейер Э. В.	19	Бурькин И. М.	29, 190
Алексеев М. Н.	39	Бекарев А. А.	60, 61	Бурякина А. В.	29, 105
Алексеева Н. П.	102	Бекетова Д. Д.	61	Бусыгин Д. В.	135
Алексеева П. А.	29	Белова Е. В.	88	Буховец А. В.	30, 45, 162
Алексеева С. В.	9	Белова И. В.	20	Бучнева Н. В.	110
Алехин Е. К.	86, 140	Белова И. М.	20	Бушара Н. М.	102
Алехин С. А.	9, 64	Белова О. Л.	20	Буюклинская О. В.	30
Алиев О. И.	74, 151	Белозерцев Ф. Ю.	20	Быков И. В.	8
Аликина Н. А.	9, 10	Белозерцев Ю. А.	20, 204	Быкова А. А.	11
Алпатов Н. А.	6, 10	Белозерцева И. В.	21, 200	Бычков Е. Р.	30, 31, 83
Алтухов К. С.	16	Белокоскова С. Г.	194	В	
Алхазова Р. Т.	144	Белоусов В. А.	38	Вавилова О. В.	31
Амосова Е. Н.	11, 105	Белоусов М. В.	78	Ваизова О. Е.	31
Анаскин С. Г.	36	Бельская Н. В.	55	Валеева Л. А.	32, 33, 53
Анащенко Т. А.	150	Бельский Ю. П.	55	Валиев Р. Ш.	84
Андреева Л. А.	13, 47, 128, 167	Бельчева Н. Н.	101	Валиуллин Л. Р.	33
Андреева Л. И.	11	Беляев К. А.	54	Вальдман Е. А.	33
Андрюшина В. А.	149	Беляева О. А.	100	Ван Дер Грааф П.	81
Андряжанова Э. А.	12	Бенсон Н.	81, 131	Ванян А. Ш.	52
Аниол В. А.	12	Бердникова Н. Г.	196	Васильев В. Б.	71
Анисимов В. Н.	35	Берестов С. А.	151	Васильев П. М.	34, 101, 117
Анисимова А. А.	117	Беркович Р. Р.	21	Васильева Е. В.	34
Анисимова В. А.	43, 50, 53, 85, 96, 126, 206	Бернсток Дж.	3	Ваулина Д. Д.	105
Анисимова Л. А.	108	Беспалов А.	3	Вахитова Ю. В.	35, 184, 191
Анищенко А. М.	151	Беспалов А. Ю.	124	Вдовина Г. П.	199
Анохин П. К.	13	Бессергенева Е. П.	21	Великая О. В.	31
Антипов П. И.	140	Бехли Х.	12	Великова В. Д.	36
Антипова Т. А.	52, 118, 140	Бирюкова А. С.	206, 207	Венгеровский А. И.	35
Арапбаева Д. А.	13	Блохина Е. А.	102	Вербицкая Е. В.	102
Ардашов О. В.	146	Блынская Е. В.	22, 26, 59, 80, 133, 168, 179	Вертошкина Т. В.	59
Ардемасова З. А.	196	Богдан Н. Г.	22, 92, 207	Виглинская А. О.	18, 155
Арлыт А. В.	13, 14, 71, 76, 121, 164	Богданов А. Н.	71	Виноградова И. А.	35
Арсенова Н. В.	148	Богданова В. Г.	29	Виноградова С. В.	81
Артамонов А. В.	60, 61	Богодвид Т. Х.	48	Виноградова Т. В.	88
Арустамова А. А.	152, 153, 165	Богословская С. И.	20	Вискова С. А.	11
Арутюнова А. В.	195	Богус С. К.	23	Вислобоков А. И.	77
Арушанян Э. Б.	14, 142	Богущ Н. В.	23	Вититнова М. Б.	103, 104, 194
Архипова Т. В.	102	Бойко С. С.	74, 200	Вишневецкая Т. П.	36
Арчакова Ю. В.	14	Бойкова А. А.	11	Владимириова А. В.	10
Асеев М. В.	79	Болиева Л. З.	23	Власкина А. В.	170
Атаев М. Г.	122, 144	Болотова В. Ц.	24	Власов А. М.	36
Афанасьева О. Г.	15	Большакова Р. Ф.	7, 179	Власов А. П.	36, 169
Ахметова Л. Т.	15	Бондаренко Е. В.	54	Власов П. А.	169
Ахминеева А. Х.	50	Бонитенко Е. Ю.	19, 53	Власова Т. И.	37
Ацапкина А. А.	61, 105	Борисевич И. В.	6	Возова А. М.	37, 125
Ацель Е. А.	43	Борисова Е. А.	24	Волков Е. М.	37, 38
		Боровская Т. Г.	24	Волков М. Е.	37, 38
		Бородин Д. Д.	148	Волкова А. В.	95, 200
		Бородин Н. В.	48	Волкова Р. А.	6
		Бородкина Л. Е.	25	Волкова Ю. В.	38
		Боткин Е. А.	25		

Волкова Ю. С.	171	Григоренко А. П.	152	Еременко Н. Н.	162, 163
Володин В. В.	11	Гришина Т. Р.	51	Ермакова Н. Н.	61
Володина М. А.	47, 130, 167	Громова Л. Е.	51	Ермолаева Л. А.	59
Волотова Е. В.	38	Грушевская Л. Н.	7, 51, 59, 179	Ершов И. Н.	57, 120
Волчегорский И. А.	39	Гудашева Т. А.	4, 52, 74, 92, 93, 94, 136, 145	Ефимова А. А.	179
Волчо К. П.	112, 146			Ефимова Л. А.	63, 105
Воробьева В. М.	39	Гудков А. В.	24	Ефременкова Д. А.	91
Воробьева Н. М.	40	Гудырев О. С.	52, 57, 94, 152, 165, 184	Ефремова М. П.	14, 169
Воронина Т. А.	40, 45, 73, 139, 145, 154, 187	Гуляева Н. В.	12	Ж	
Воронкина М. В.	166	Гуревич Е. В.	30	Жанатаев А. К.	55, 63, 111, 150, 174
Воронков А. В.	40	Гуреев В. В.	52, 175	Жанбаева А. К.	64
Воронкова А. С.	196	Гурина С. В.	106	Жанпейсова А. А.	178
Воронкова М. П.	41	Гурова Н. А.	53	Жариков А. Ю.	64
Ворончихин П. А.	41	Гурто Р. В.	27, 207	Жгут О. Г.	151
Воскобойникова И. В.	41, 92	Гурьев А. М.	165	Жданов В. В.	5, 60
Вотьяк К. Т.	12	Гусаков Е. А.	166	Желтова А. А.	190
Врубель М. Е.	71	Гусева Е. Б.	87	Желтухина Г. А.	156
Выдрин Н. Д.	56	Д		Жердев В. П.	18, 26, 74, 155, 200
Выприцкая Е. В.	42, 109	Давлятова Г. Г.	53	Жернакова Н. И.	64
Вычужанина А. В.	24	Давыденко И. С.	72	Жестков А. В.	20
Выштакалюк А. Б.	42, 135	Давыдов В. С.	13	Жидоморов Н. Ю.	65
Вячеславов А. В.	40	Дагаев С. Г.	53, 54	Жилко В. И.	127
Г		Даниленко Л. М.	54	Жуков В. Н.	174
Габдрахманова С. Ф.	122, 164	Данилец М. Г.	55	Жукова И. Б.	23
Гаврилов Ю. Ю.	173	Даугель-Дауге Н. О.	55	Жукова Н. А.	21
Гаврисюк Е. В.	56	Деева О. А.	55	Жукова-Уильямс Л. В.	193
Гасвая Л. М.	51, 179	Дель О. А.	24	Журавлева А. Н.	65
Газизов Р. М.	42, 43	Демин О. В.	56	З	
Гайдуков И. О.	55	Демченко Д. В.	105	Забелина В. Ю.	101
Гайдуков И. С.	187	Денисенко О. Н.	56	Забозлаев А. А.	168
Гайковая Л. Б.	29, 185	Денисова Т. Д.	28, 56	Забокрицкий Н. А.	66
Гайнутдинов Х. Л.	48	Денисюк Т. А.	57, 120, 165	Забродина В. В.	66, 202
Гайсина Е. Ф.	57	Дерябин С. Г.	175	Загородникова К. А.	136
Гайсина Л. Ф.	183	Джинджихашвили И. А.	40	Загребельная О. В.	66
Гайфуллина А. Н.	184	Джорджикия Р. К.	73	Заика В. Г.	106
Галенко-Ярошевский А. П.	43	Дикманов В. В.	57	Зайнитдинов Р. М.	67
Галенко-Ярошевский П. А.	23, 43, 85	Добринская М. Н.	57	Зайнуллина Л. Ф.	35
Галаметдинова И. В.	135	Довгий А. И.	157	Зайнчуковский М. С.	123
Ганапольский В. П.	43, 198	Додонов Н. С.	25	Зайцев В. Г.	67
Ганцгорн Е. В.	44	Додонова Н. А.	134	Зайцева Е. Н.	67
Ганьшина Т. С.	44	Долго-Сабуров В. Б.	53, 54	Зайцева Н. М.	7, 179
Гараев Р. С.	3, 45, 84, 147, 181	Должикова И. Н.	9	Зальцман А. Г.	127
Гарибова Т. Л.	45, 108	Долотов О. В.	128	Заляллотдинова Л. Н.	68, 184
Гарипова В. Р.	30, 45, 162	Доровских В. А.	58	Замлелая И. В.	68
Гармонов С. Ю.	15, 86, 98	Дородных И. А.	126	Заморский И. И.	69, 72
Гафуров И. Р.	202	Дорофеева О. А.	73, 127	Замошина Т. А.	155, 158
Гашкова О. В.	160	Дорофейкова М. В.	124	Замятина С. В.	69
Геворкян М. В.	148	Драволина О. А.	124	Заплутанов В. А.	70
Герасимов А. М.	46	Дубина Д. Ш.	50, 133, 195	Запольская Ю. А.	20
Гилязова А. Р.	46, 190	Дубищев А. В.	58, 67, 95, 113, 130, 145, 147	Зарипова Р. Г.	98
Гиляновский М. Ю.	46			Зарубина И. В.	70
Глазова Н. Ю.	47, 128, 167	Дубская Т. Ю.	59	Зарудий Ф. С.	123, 191
Глоризова Т. А.	4	Дубынин В. А.	13, 196	Затеева Т. Н.	151
Глов О. С.	79	Дуденкова М. Е.	51, 59, 179	Заутнер Н. А.	31
Гнездилова А. В.	47, 115	Дудина Э. Н.	152	Захаров А. М.	128
Гнеушев И. М.	84	Думпис М. А.	149	Захарова Е. Т.	71
Гоголева И. В.	47	Дурнев А. Д.	55, 59, 63, 66, 111, 150, 174, 202	Захарченко С. П.	56
Головченко А. Н.	48			Зацепина Е. Е.	14, 71, 76, 121, 164
Гончарова Н. Ю.	48	Духанин А. С.	23, 60, 125	Звартау Э. Э.	85, 102, 124
Гончарова Р. К.	101	Душкин А. В.	191	Зверев Р. Р.	68
Горай Е. А.	58	Дыгай А. М.	5, 60, 61	Зверев Я. Ф.	7, 71
Горбатенко В. С.	48	Дьяченко С. В.	95	Зверева Е. Ю.	68
Горбунов А. А.	49, 182	Дьячук Г. И.	61, 62, 88, 168	Зеваков И. В.	15
Горелов П. И.	49	Е		Зейналов О. А.	149
Горенкова О. С.	80	Евгеньев М. Б.	145	Зеленко В. Г.	72
Городничая О. Ю.	50	Евдокимова Н. Р.	104, 138, 144	Зиганшин А. У.	72, 73, 78
Горошко А. М.	69, 72	Евсеев А. В.	62	Зиганшин Б. А.	72, 73
Горшков Д. А.	50	Евсеева М. А.	62	Зиганшина А. П.	72, 73
Гранстрем О. К.	12	Егоров В. И.	33	Зиганшина Л. Е.	8, 73, 76, 189, 197, 202, 204
Граф А. В.	112	Ежова О. А.	37	Зименковский А. Б.	50
Граф А. С.	73	Елизарова О. С.	63, 118	Зобов В. В.	42, 135, 139, 140
Грачев А. В.	176	Елисеева Н. В.	50	Золотов Н. Н.	73
Гребенюк А. Н.	19	Ельцова Л. В.	96		
Грецкая Н. М.	47, 113	Емельянов М. И.	155		
Гречко О. Ю.	50	Ералиева Б. А.	178		
Григанов В. И.	79				

Зорина Е. В.	205	Кашковский М. Л.	85	Краснова А. И.	99
Зуева Е. П.	11, 105	Кашуро В. А.	53, 54	Красноженов Е. П.	63
Зуева И. В.	135	Кашеева Н. В.	162, 163	Красюкова В. А.	100
Зурдинов А. З.	6	Каюкова Е. С.	124	Крауз В. А.	77, 100
Зырянова А. А.	73	Кебряков А. В.	123	Кривицкая А. Н.	100
Зюзьков Г. Н.	5, 60	Киншт Д. Н.	60, 61	Криволапов С. В.	101
И		Кирик О. В.	41	Криштопа А. В.	124
Иваненко А. А.	173	Кирмишова Е. В.	64	Кромова Т. А.	156
Иваненко Н. Б.	173	Киселёв А. В.	43, 85	Кропотов А. В.	101
Иваненков Я. А.	166	Киселёва Е. А.	86	Кротова Ю. Н.	102, 191
Иванникова Е. В.	74	Киселёва Т. А.	86	Кругликов М. Е.	34, 101
Иванов А. В.	74	Киселёва Т. Л.	199	Крупин В. А.	61
Иванов И. С.	74	Клен Е. Э.	86, 140	Крупицкий Е. М.	102
Иванов М. Б.	75	Климкина Е. И.	87	Крушинская Я. В.	73
Иванова А. Н.	55	Клодт П. М.	87, 136	Крыжановский С. А.	103, 104, 194
Иванова Е. А.	13, 75, 143	Клюева Н. Н.	88, 194	Крылов И. А.	104
Иванова Л. Б.	75	Князева Г. П.	176	Крылова И. Б.	104
Иванова Л. В.	9, 64	Ковалев Г. И.	34, 93	Крылова С. Г.	11, 63, 105
Иванова Н. А.	97	Ковалев Д. Г.	88	Крышень К. Л.	61, 105
Иванова С. А.	89, 151	Ковалева М. А.	88, 89, 168	Крюкова Н. О.	77
Иванова Т. Н.	76, 121, 194	Коваленко Л. П.	89	Ксенева С. И.	24
Ивановская Т. Н.	179	Ковальская А. В.	35	Ксенофонтова Г. В.	105
Иванцова Д. С.	192	Ковтун В. Ю.	19	Кубарская Л. Г.	53, 54
Иванцова Е. С.	108, 192	Ковшин А. В.	62	Куваева Е. В.	105, 106
Ивачева Е. В.	76	Кожечкин С. Н.	89	Куделина О. М.	106
Ивашев М. Н.	13, 14, 71, 76, 121, 164, 169	Козлов И. Г.	23, 90, 110, 146	Кудинов А. В.	106
Ивашкив И. И.	186	Козловская М. М.	90	Кудрин В. С.	12, 107, 136
Ивкин Д. Ю.	77	Койбаева М. Т.	23	Кудрявцев К. В.	107
Игидов Н. М.	174	Коккина Н. В.	32, 33	Кудрявцева Т. А.	144
Игнатенко О. А.	173	Кокшенев И. И.	80, 90	Кудяшева А. Г.	11
Игнатов Ю. Д.	77, 128, 180	Колгина Н. Ю.	17	Кузденбаева Р. С.	108
Иежица И. Н.	190	Колдаев В. М.	90	Кузина З. А.	108, 192
Иен И.-Ч.	12	Колесник И. М.	91, 153	Кузнецов К. А.	171, 179
Извозчикова О. В.	43, 198	Колесниченко П. Д.	91	Кузнецова А. Л.	45, 108
Ильин Д. А.	45	Колик Л. Г.	89, 90, 92, 94	Кузнецова В. А.	137
Илюхин С. А.	77	Колмыков Д. И.	9, 64	Кузнецова Е. В.	109
Имамбаев С. Е.	108	Колобродова Н. А.	206	Кузнецова Н. Н.	109
Иноземцева Л. С.	128	Колотилинская Н. В.	22, 92	Кузнецова О. С.	109
Ионова Е. О.	78, 103	Колхир В. К.	16, 41, 92, 117, 120, 186	Кузовкина И. Н.	186
Исайченко Н. Н.	153	Кольванов Г. Б.	18, 26, 200	Кузубова Е. А.	110, 114
Исмадова Р. Р.	78	Колядич М. И.	39	Кузьмин О. Б.	110
К		Колясникова К. Н.	93	Кукес В. Г.	196
Кабанова Т. В.	45	Комиссаров В. Н.	166	Кукес И. В.	56
Кавеленова С. М.	67	Кондрахин Е. А.	93	Кукушкин Г. В.	110, 146
Кадников И. А.	78, 185	Кононенко М. В.	126	Кулагин К. Н.	111
Казаков Р. Е.	56	Коноплина И. В.	86	Кулагин О. Л.	20, 25, 113
Казюлькин Д. Н.	98, 171	Константинопольский М. А.	93, 94	Кулагина И. Г.	32
Кайгородцев А. В.	27, 79	Корж А. В.	176	Кулаков А. В.	111
Калачева А. Г.	79	Коржевский Д. Э.	41	Кулакова А. В.	111
Калашникова Н. М.	88	Корнилов А. А.	94	Кулаковская Е. С.	73, 112
Калинина Т. С.	200	Коробцова И. А.	52, 153	Кулеш Н. И.	69
Калихевич В. Н.	196	Корокин М. В.	52, 57, 94, 152, 165, 175	Куликов А. В.	112
Каменский А. А.	130, 167, 196	Корокина Л. В.	94	Куликов В. А.	112
Камышова Д. А.	48	Королев А. А.	101	Куликова Е. А.	112
Кантемирова Б. И.	79	Королев А. О.	95, 200	Куликова И. С.	133, 195
Капица И. Г.	80, 90, 143	Королева Л. Ф.	57	Куликова Л. Е.	80
Караваев А. В.	173	Корсун Л. В.	166, 195	Куликовская В. А.	57, 120
Караваева А. В.	29	Кортелев В. В.	95	Курахмаева К.	40
Карамышева В. И.	75	Корхов В. В.	149	Курдюмов И. Н.	113
Карачинская И. В.	36	Корчагина Д. В.	95	Курилов Д. В.	162
Карбушева Е. Ю.	59, 80	Косаткин В. В.	17	Куркин В. А.	95, 113
Кардаш Е. В.	26	Косолапов В. А.	96, 203	Куркин Д. В.	113
Карева Е. Н.	80, 179	Кост Н. В.	96	Куркина А. В.	95
Карелина Т. А.	81	Костевич В. А.	71	Кусов А. Г.	194
Каркищенко В. Н.	81, 82	Косточка Л. М.	49, 194	Кухарева О. В.	84
Карнушина Н. В.	82	Котегов В. П.	96, 97	Кухарчик Г. А.	29
Карпова И. В.	83	Котельникова Л. В.	57, 120	Кучерявенко А. Ф.	174
Касаткин А. А.	83	Котельникова С. О.	97	Кучин А. В.	195
Катаев В. А.	131	Кочкаров В. И.	52, 94, 98, 120, 152, 165	Куянцева А. М.	14, 71, 76, 121, 164
Каткова Е. В.	83	Кравцова О. Ю.	98, 171	Кягова А. А.	146
Катунин М. П.	84	Кравченко И. Э.	98	Л	
Катунина Н. П.	84	Крайнева В. А.	97, 99	Лаврова Е. Б.	114
Каухова И. Е.	24	Крапивин А. В.	152	Лагунин А. А.	4
Кашапов Л. Р.	45, 84			Лазарева Н. А.	12
Кашкин В. А.	85, 126			Лампатов В. В.	7, 64
				Ландарь Л. Н.	114

Ланцова А. В.	135	Малиновская Е. Л.	9, 10	Мустафин Р. И.	30, 45, 147, 162, 189
Лаптева В. И.	24	Малинок Е. В.	37, 125	Муфазалова Н. А.	67
Ларионов Л. П.	114, 115, 185, 187	Малкин П. А.	125	Мягкова И. А.	134, 160
Ларионов М. В.	190	Малкова Я. Г.	96, 97	Мягченко С. В.	153
Ларионова А. В.	96	Малыгин А. Ю.	130, 193	Мясоедов Н. Ф.	13, 47, 96, 128, 167
Латышева Ю. Н.	201	Мальхин Ф. Т.	125		
Лебедев А. А.	31, 83, 115	Мальшкин А. А.	126	Н	
Лебедев В. А.	198	Маль Г. С.	94, 126	Набиуллин В. Н.	45, 84
Лебедева М. А.	115	Мальцев Д. В.	126	Наволоцкий Д. В.	173
Лебедева С. А.	15, 116, 158	Малявский И. Ю.	199	Надорова А. В.	90, 135
Леванов А. Н.	20	Маметова Л. Э.	127	Назаренко М. Ю.	199
Левина И. С.	80	Мамчур В. И.	127	Назаренко Н. А.	199
Левичкая Н. Г.	47, 128, 130, 167	Манвелов Э. В.	8	Назаров В. Б.	19
Левченко П. В.	116	Манукян А. В.	38, 65, 127, 170	Назаров Н. Г.	135
Левченко Ю. А.	116	Манченко Д. М.	128, 130, 167	Назарова Г. А.	93
Левченкова О. С.	117	Маняхина А. Е.	80	Назарова Э. И.	158
Левых А. Э.	127	Маркова Е. О.	141	Наплекова П. Л.	136
Ледяев Я. М.	148	Маркова Т. С.	60	Наркевич В. Б.	136
Ленская К. В.	117	Мартиросян К. А.	179	Нарыков Р. А.	52
Леонидова Ю. А.	117	Марусов И. В.	128	Насанова О. Н.	205
Лескова Т. Е.	16, 92, 117	Марчук М. В.	124	Насибуллин Ш. Ф.	162
Лещанкина Н. Ю.	37	Марышева В. В.	57, 128, 129	Насруллаева Х. Н.	144
Лигачева А. А.	55	Масалов Д. В.	102	Настас М. А.	136
Липина М. В.	96	Масленников Д. В.	129	Насыбуллина Д. А.	68
Лисина С. В.	160	Масликова Г. В.	76, 164	Насыбуллина Н. М.	68
Лисицкий Д. С.	19, 161	Маслова М. В.	112	Насырова Р. Ф.	137
Литасова Е. В.	149	Массалимов И. А.	67	Науменко В. Ю.	8
Литвин А. А.	18, 155, 200	Матвеева Е. В.	50	Науменко Л. В.	137
Литвин Е. А.	26	Матросова Л. Е.	129	Наумов С. С.	137
Литвинов А. А.	113	Матюшин А. И.	154, 160	Начкина Э. И.	37
Литвинов Р. А.	66	Медведев А. Е.	12	Небольсин В. Е.	156
Литвинова С. А.	63, 118	Медведев Ю. А.	67	Нежинская Г. И.	138
Лифшиц Г. И.	191	Медведева Т. М.	24	Незнамов Г. Г.	25, 73, 127, 138
Лихошерстов А. И.	103	Мезенцев В. Е.	115	Немова Е. П.	174
Ловцова Л. В.	37, 125	Мельников К. Н.	77	Непкклонов А. В.	139
Логвинов И. О.	118, 178	Мельникова Ю. Е.	130	Неробкова Л. Н.	40, 90, 139, 187
Логвинова Ю. С.	119	Меньших Л. Е.	130	Нестерова Ю. В.	152
Логунов В. П.	18	Меркушенкова О. В.	16	Неткач М. С.	137
Ломкина Е. В.	171	Мерчиева С. А.	47, 130, 167	Никиташина А. Д.	139, 140
Лопатина К. А.	165	Местер К. М.	39	Никитина И. Л.	86, 140
Лосев Н. А.	109, 119	Метелева Е. С.	191	Никитина Л. И.	119
Лосенок П. И.	57, 120, 165	Метелкин Е.	131	Никитский А. С.	155
Лосенок С. А.	57, 165	Метлина М. В.	127, 178	Николаев С. В.	93, 140, 152
Лоскутова Л. В.	158	Мешавкин В. К.	96	Никольский Е. Е.	139, 140
Лошинская А. А.	112	Мещерякова С. А.	131	Ниязов Р. Р.	73
Лупанова И. А.	41, 120	Минсеева М. Ф.	41, 92, 120	Новикас И. В.	141
Луцет И. А.	120	Минзанова С. Т.	42	Новиков В. Е.	57, 77, 87, 117, 141
Лучинина Е. В.	20	Минкин В. И.	166	Новиков О. В.	111
Лысенко Т. А.	14, 71, 76, 121, 164	Миннеханова О. А.	135	Новиков О. О.	54
Любишин М. М.	161	Мирзоян Р. С.	131	Новицкая Ю. А.	12
Люблинский С. Л.	81	Миронов В. Ф.	42	Новицкая Я. Г.	155
Лютый Р. Ю.	121	Миронова Г. Д.	104	Носкова Т. Ю.	6
Лялюк А. С.	36	Миронова Л. Г.	42	Нургалина Э. М.	32
М		Мирошкина И. А.	104, 132	Нуруллин Л. Ф.	37
Магницкая О. В.	179	Мирошниченко И. И.	157		
Магомедова З. Ш.	122, 144	Мирошниченко Л. А.	60	О	
Магомедова П. М.	144	Митрофанова И. Ю.	122, 132	Ованесов К. Б.	142
Магомедова Р. Г.	122, 144	Михайлов А. О.	101	Овчинникова И. П.	107
Мадонов П. Г.	60, 61	Михайлов И. Б.	175	Оганова Г. М.	14
Мазанова Л. С.	122, 132	Михеев В. В.	83, 132	Огурцов С. И.	60
Мазина Н. В.	38	Михеева А. С.	133	Одинцова Е. В.	142
Макара Н. С.	122, 123	Михеева Н. В.	133	Одринский П. Н.	141
Макаренко И. Е.	7, 61, 123, 160	Мищенко Н. П.	177	Озеров А. А.	14, 67, 88, 190
Макаров В. А.	119	Моисеева Ю. В.	12	Озерова И. В.	143
Макаров В. Г.	61, 88, 105, 123, 168	Мокерова А. И.	133, 195	Оковитый С. В.	41, 143
Макарова Е. А.	123	Мокров Г. В.	103, 134, 154	Окуневич И. В.	88, 144
Макарова К. Е.	192	Молодавкин Г. М.	154	Омаров Ш. М.	122, 144
Макарова М. Н.	7, 61, 88, 89, 105, 160, 168	Молчанова О. В.	91, 153	Омарова З. М.	144
Макляков Ю. С.	44, 46, 68, 106, 124, 153, 165, 191	Морозов Н. М.	106, 124	Онуфриев М. В.	12
Максютова Л. Ф.	32, 33	Морозова Ю. А.	28	Опарина Н. А.	57
Макушенко Е. В.	124	Мотин Ю. Г.	39	Орлов Ю. Д.	182
Макшаков Г. С.	124	Мунасипова Д. А.	131	Осипова А. А.	145
Малетина Е. А.	104	Мунина И. И.	134	Остров В. Ф.	145
		Муравьев А. В.	137	Островская Р. У.	145
		Мурашев А. Н.	145	Островский О. В.	67
		Мурзагулова К.	150		
		Мустафин А. Г.	67		

- Осьмак Г. Ж. 154
Оферкин И. В. 83
- П**
- Павлова А. В. 146
Павлова С. И. 23, 110, 146
Палаткин В. Я. 102
Панин В. П. 147
Панина М. И. 147
Пантюхин А. А. 9
Панцуркин В. И. 160
Папунашвили М. М. 91
Папуниди К. Х. 74
Парфёнов Э. А. 62, 141
Парфенова Н. М. 155
Парфенова Н. С. 88
Пашина И. П. 147
Пашенко А. В. 199
Пашенко В. П. 51
Пекельдина Е. С. 147
Пересецкая В. Е. 111
Перова Н. М. 119
Перфилова В. Н. 75, 148
Першина О. В. 61
Петренко В. А. 98
Петров А. Ю. 176
Петров В. И. 4, 114, 148
Петров К. А. 139, 140
Петрова Е. В. 38
Петрова Н. Н. 148
Петросян М. А. 149
Петухова Н. Ф. 117, 166
Печенкина И. Г. 149
Пикалова Л. В. 75
Пинскер О. А. 171
Пиотровский Л. Б. 149
Пиртимаа М. 61
Питерсен А. С. 53
Питкелен П. 61
Пичхадзе Г. 150
Платонов И. А. 150
Плигина К. Л. 150
Плотников М. Б. 74
Плотникова Т. М. 151, 195
Плотницкий В. А. 36
Пляшешников М. А. 151
Поварнина П. Ю. 52, 152, 178
Поветкин С. В. 94
Поветьева Т. Н. 152
Пожарицкая О. Н. 89, 105
Покровская Т. Г. 52, 57, 91, 94, 120, 152, 153, 165
Покровский М. В. 9, 52, 54, 57, 91, 94, 120, 152, 153, 165, 175, 184
- Полухин Д. Г. 39
Полужтова М. Е. 24
Полянская О. С. 120
Пономарев А. В. 153
Пономарь Н. С. 153
Попов А. Н. 9
Попова М. С. 12
Попова Н. К. 112
Попова Н. М. 154
Поройков В. В. 4
Порохин А. П. 154, 160
Посева В. А. 134, 143, 154, 201
Постников О. Н. 56
Потапова А. Э. 106
Потемкин Н. Д. 9
Правдивцев В. А. 62
Преображенская Н. С. 155
Преображенский Ю. П. 155
Прозорова Л. П. 119
Прокапчук В. С. 40
Прокофьева В. И. 7, 179
Пронина О. Г. 155
Просекина Е. Ю. 155
- Проскурина О. В. 156
Протасова Е. А. 156
Прохоров Д. И. 6
Прошин С. Н. 62
Прошин С. Н. 62
Птицина С. Н. 157
Пурыгин П. П. 58
Пустовалова И. В. 26
Пухальская В. Г. 157
Пушкарский С. В. 152
Пчелинцев М. В. 157
Пшеничная А. Г. 194
Пюрвеев С. С. 171
Пятин Б. М. 7, 49, 51, 59, 129, 179, 182
- Р**
- Раджжумар Д. С. Р. 52, 184
Радионон И. А. 15, 158
Раевский К. С. 136
Разживина В. А. 40
Разина Т. Г. 11, 105, 165
Раменская Г. В. 36
Рассохина Л. М. 39
Рахметуллова Г. Р. 36
Ращенко А. И. 50, 171
Рединова Т. Л. 158
Редькина А. В. 158
Резник В. С. 135, 139, 140
Резников К. М. 24, 26, 155, 159, 196
- Резцова А. М. 61
Рейхардт Б. А. 159
Ремизов П. П. 52
Реутова М. А. 25, 177, 178
Решетников А. П. 158
Решетько О. В. 120, 133, 156
Робертус А. И. 40
Рогова Н. В. 148
Роговский В. С. 154, 160
Родина Н. В. 160
Родионова О. М. 104, 149
Роик Р. О. 115
Романова Т. Н. 102
Ромашенко О. В. 56
Рудакова И. П. 160
Русинов В. Л. 119
Рыбакова А. В. 105, 160
Рыбина И. В. 207
Рыбина Ю. А. 176
Рыдловская А. В. 105
Рыкунова А. Я. 71
Рябуха А. Ф. 171, 179
Ряскина Е. В. 161
- С**
- Сабирова А. Р. 38
Сабирова А. Я. 68
Сабитова Е. Б. 159, 161
Саватеев А. В. 161
Саватеева-Любимова Т. Н. 161
Савельев А. А. 135
Савельева Г. М. 179
Савельева М. И. 162, 163
Савенко И. А. 14, 71, 76, 121, 164, 169
- Садин А. В. 46
Саенко Н. Ю. 153, 191
Сазонова Н. М. 147, 162
Салахова А. Р. 30, 45, 162, 189
Салахутдинов Н. Ф. 112
Салимгареева М. Х. 35
Салимов Р. М. 34, 93
Самарина И. Н. 162, 163
Самойлов А. Н. 46, 190
Самойлова О. С. 162, 163
Самокрутова О. В. 134
Сапожникова Т. А. 123, 164
- Сапронов Н. С. 104, 144, 159, 192
Сарвилина И. В. 164
Сариев А. К. 6
Саркисян К. Х. 14, 71, 76, 121, 164
- Сароян К. В. 57, 120, 165
Сарычева Н. Ю. 13, 196
Сатбаева Э. 150
Сафонов Л. В. 175
Сафонова А. Ф. 149
Сафонова Е. А. 165
Сафроненко А. В. 124, 165
Сафронова Е. С. 20, 204
Сахаров М. С. 153
Сахаутдинова Р. Р. 114
Сахнов С. Н. 43, 85
Саядова З. С. 153
Саяпин Ю. А. 166
Свириденко А. В. 166, 195
Свириджина Л. П. 110
Свиридонова С. В. 166
Себенцова Е. А. 130, 167
Седова М. К. 51, 168
Сейфулла Р. Д. 6
Сексте Э. А. 31
Селезнева А. И. 89, 168
Селиванова Н. Д. 119
Селина Е. Н. 104, 149
Семакова Т. Л. 105
Семейкин А. В. 8, 168
Семенов А. А. 152
Семенов В. Э. 135
Семенов Д. Е. 21
Семенов Э. И. 33, 74, 168
Семина И. И. 30, 45, 123, 147, 162, 189
- Сепп А. Н. 111
Сергеева М. С. 51
Сергиенко А. В. 14, 71, 76, 121, 164, 169
- Сердюкова Д. М. 148
Сереброва С. Ю. 200
Середенин С. Б. 52, 63, 92, 111, 145, 150, 174, 181, 169
- Сернов Л. Н. 169
Сернова А. Л. 36, 37, 169
Сибгатуллин Ж. Ж. 15
Сивак К. В. 170
Сидехменова А. В. 74
Сидоренкова Н. Б. 38, 65, 127, 170
Сидорова Л. П. 119
Симанина Е. В. 60
Симановская М. С. 7
Симбирцев А. С. 170
Симонова Н. В. 58
Синицына О. И. 166
Ситенков А. Ю. 30, 162
Скальный А. А. 15, 186
Скорняков А. А. 19
Скорынин А. В. 98
Скрабелинская Е. И. 98, 171
Скурихин Е. Г. 61
Славин Д. А. 73
Славина Т. Ю. 102
Слиецац А. А. 171
Слиецац С. А. 171
Слободенюк Е. В. 171, 172
Слободскова В. В. 101
Смирнов В. В. 149, 155
Смирнов В. С. 144
Смирнова Л. А. 171, 179
Смольякова В. И. 195, 207
Смусева О. Н. 48, 172, 173
Снигур Г. Л. 41
Соболев М. С. 52
Соболева М. С. 172
Соколов А. В. 71

Соколова Н. А.	73, 112	Толстикова Т. Г.	16, 21, 146, 188,	Хафизьянова Р. Х.	29, 46, 190
Сокольская Т. А.	16, 117, 120	Томова Т. А.	191	Хахина М. В.	42
Соллертинская Т. Н.	172	Топорова С. Г.	155	Хволис Е. А.	10
Соловкина Ю. В.	48, 172, 173	Тоголян А. А.	110	Хвостов М. В.	191
Соловьев Н. Д.	173	Тремасов М. Я.	180	Хейфец И. А.	114
Соловьева Н. Е.	54	Тремасова А. М.	33, 74	Хисамутдинова Р. Ю.	122, 184, 191
Солодунова Е. А.	14	Третьяков А. Ю.	180	Хлопонин Д. П.	44, 102, 106, 153,
Соломина А. С.	174	Трофименко И. Ю.	56		191
Сорокина А. В.	103, 104	Трофимов К. С.	195	Хлопонин П. А.	102, 191
Сорокина И. В.	16, 21, 188	Трофимова Е. С.	91	Хмара Л. Е.	124, 192
Сосин Д. В.	62	Трофимова Л. К.	55	Хмелевская Е. С.	61
Сотникова Л. С.	137	Тумакаев Р. Ф.	73, 112	Хныченко Л. К.	119, 192
Софронов Р. Д.	10	Тулаева И. О.	181	Ходов С. В.	91, 153
Спасов А. А.	5, 56, 174, 190,	Турилова А. И.	166	Ходько С. В.	168
	203	Туровцев В. В.	182	Хожанко Е. В.	192
Спивак М. Я.	51	Турухина О. Б.	182	Холлин К. В.	42
Ставрова Л. А.	60	Турчинская К. Г.	182	Хоменко Т. М.	112
Старкова А. В.	174	Тюкавкина Н. А.	182	Хотимченко Р. Ю.	192
Стародубцев А. К.	79	Тюреньков И. Н.	74	Хотимченко Ю. С.	63, 105, 201
Старосельцева О. А.	175	Тюрин И. А.	28, 67, 183	Хохлов А. Л.	130, 193
Старостин К. М.	8	Тюрина А. А.	6	Хохлов П. П.	193
Старцева Е. С.	162	Тянь М.	102	Хощенко Ю. А.	152
Стаханов В. А.	23		174	Хричкова Т. Ю.	60
Стаценко В. И.	148	У		Ц	
Степановичев М. Ю.	12	Уваров Н. А.	22	Царева А. А.	25
Степанова И. Э.	61	Удуд В. В.	182	Царукян А. А.	18
Степченко А. А.	94	Удуд Е. В.	60	Царьков И. В.	169
Стернин Ю. И.	175	Ульянина Л. Р.	45, 68	Цеева Ф. Н.	166
Стовбун И. С.	55	Ураков А. Л.	83, 85, 158, 183	Цикунов С. Г.	194, 198
Столярук В. Н.	103, 104	Уракова Н. А.	183	Цорин И. Б.	103, 104, 194
Стрекалов И. М.	57	Устинова М. И.	7, 179	Цублова Е. Г.	76, 121, 194
Стрелкова Л. Б.	41	Утешев Д. Б.	166, 195	Цыганко Д. В.	196
Струсовская О. Г.	30			Цыпышева И. П.	35, 122, 184
Суздаев К. Ф.	23, 85	Ф		Ч	
Сулейманов С. Ш.	199	Фазылов В. Х.	98	Чайка З. В.	150
Сулимов А. В.	83	Файзуллина Г. И.	32	Чайковский А. В.	60
Сулимов В. Б.	83	Файтельсон А. В.	52, 184	Чащина С. В.	160, 174
Сулимов Г. Ю.	102	Фарафонтон Е. И.	184	Челенкова И. Н.	166, 195
Султанов В. С.	198	Фардиева Р. М.	184	Челомин В. П.	101
Сульдин А. В.	97	Фатихов И. М.	115, 185	Чепляева Н. И.	66, 101
Суракова Т. В.	65	Фахрутдинова А. Н.	68	Черкасова Н. Ю.	187
Суслов Н. И.	15, 79, 186	Федорев С. А.	69, 177	Черная Т. З.	106
Суфиянова Г. З.	175, 176	Федоренко А. В.	99, 185	Чернов И. Н.	174
Суханов Д. С.	143, 176	Федоренко А. С.	29, 185	Чернов Ю. Н.	18, 100
Суханова С. А.	156	Федорова Е. В.	40, 105, 106	Чернова О. А.	22
Сухорукова Н. В.	124	Федорова Е. П.	165, 186	Черноносков А. А.	191
Сучков Е. А.	171, 179	Федорова О. С.	191	Чернышева А. Х.	133, 195
Сыропятов Б. Я.	160	Федорчук В. Ю.	53	Чернышева Г. А.	195, 207
Сыропятов Б. Я.	174	Федотчева Т. А.	142	Чернышева Ю. В.	16
Сысуев Б. Б.	122, 132	Ферубко Е. В.	186	Чернышова Е. В.	51
Сытник М. В.	57, 120, 165	Фесюн А. Д.	186	Чернякова И. В.	93, 94
Сычев Д. А.	56, 79, 176, 196	Филатова Ю. Б.	187	Чеснокова Е. А.	196
Сюняков С. А.	25, 127, 138, 177	Филимонов В. А.	153	Честнова Р. В.	84
Сюняков Т. С.	73, 127	Филимонов Д. А.	4	Четверикова А. Ю.	153
Т		Филиппенко Н. Г.	94	Чикало А. О.	196
Талалаева О. С.	177	Филиппова Г. Ф.	115, 185, 187	Чикун Д. М.	50, 101
Талантов С. В.	41	Филиппова О. В.	187	Чикун И. Е.	19
Таллерова А. В.	89, 139, 177	Фокин Ю. В.	82	Чичканов Г. Г.	103, 104
Тананакина Г. П.	122	Фомин Е. В.	188	Чочиева А. Р.	23
Тарасова И. В.	182	Фомина М. К.	188	Чубирко А. Г.	196
Тарасюк А. В.	118, 143, 178	Фомина Т. И.	24, 59, 105	Чуенкова Е. А.	197
Тарумов Р. А.	19	Фролова А. А.	48	Чукичева А. Ю.	195
Таширова О. А.	36	Фролова Е. С.	189	Чуклин Р. Е.	13
Телешова Е. С.	178	Фурман Н. В.	156	Чумаков С. Н.	171
Теплова Е. Н.	20	Фуфлыгина М. Н.	159	Чупахин О. Н.	119
Терещенко О. Н.	96	Х		Чурин А. А.	59, 186
Терингер Х. К.	12	Хабибрахманова С. Ф.	42	Ш	
Тибирькова Е. В.	96	Хаванский А. В.	54	Шабалина Ю. В.	53
Тилексева У. М.	13, 17, 64, 178	Хазиахметова В. Н.	189	Шабанов П. Д.	30, 31, 70, 83, 115,
Титоренко К. В.	81	Хаирова О. А.	36		128, 129, 132, 193,
Тихонов Д. А.	80, 179	Хайлов Н. А.	115, 189		197, 198
Тихонова М. А.	112	Халиуллин Ф. А.	53, 86, 137, 140	Шабанова А. А.	25, 177
Тихонова Н. В.	179, 182	Харитонов М. В.	190	Шайхутдинова И. Н.	199
Тишкина А. О.	12	Хархарова С. Г.	122	Шамина Я. А.	199
Толкачев Б. Е.	179	Харчилава О. М.	32	Шаталова О. В.	48
Толкачева А. В.	7, 179	Хасанова Л. Ф.	131		
Толкунов Ю. А.	180				

Шацких А. А.	199	Шокур О. А.	201	Юнусов М. С.	35, 164, 184
Шведков В. В.	6	Шорохов М. В.	172	Юнцев С. В.	20, 204
Шевелева М. В.	115	Шредер Е. Д.	66, 202	Юров Д. Е.	110
Шевченко А. И.	35	Шредер О. В.	66, 202	Юшков В. В.	99, 204, 205
Шевченко Р. В.	155, 200	Штепа Л. И.	75	Юшкова Т. А.	10, 99, 111, 205
Шейда Л. А.	32, 33	Штрыголь С. Ю.	69	Я	
Шекунова Е. В.	21, 126, 200	Штырлин В. Г.	68	Ягмуров О. Д.	128
Шемонаева М. В.	169	Штырлин Ю. Г.	202	Ягудина Р. И.	205
Шибитов В. А.	169	Шумков В. А.	136	Якимова Т. В.	205
Шиков А. Н.	61	Шустов Е. Б.	24	Яклашкин А. В.	115, 198
Шиленок В. Н.	56	Щ		Яковлев А. А.	12
Шилова И. В.	15, 186	Щелканова О. А.	20	Яковлев А. К.	6, 10
Шиловская Е. В.	123	Щемерова Ю. А.	24	Яковлев Д. С.	126, 206
Шимановский Н. Л.	8, 23, 60, 125, 142, 160	Щербакова Н. М.	203	Яковлев И. П.	106
Шимширт А. А.	95, 200	Щетинин П. П.	195	Яковлева Е. Е.	206
Шипилов И. А.	201	Щулькин А. В.	203, 206, 207	Якубенко С. В.	108, 124
Шипилова А. И.	201	Э		Якушева Е. Н.	154, 206, 207
Ширшов Ю. А.	20	Эпштейн О. И.	114, 203	Янкова А. Ф.	67
Ширяев О. Ю.	196	Ю		Яновская Е. А.	207
Ширяева М. В.	6	Ювен М.	76	Яркова М. А.	22, 92, 207
Шишляникова О. Г.	38	Юдина Е. В.	204		
Шматова Е. Н.	14, 67				
Шмыкова Е. А.	153				

ENGLISH

A		H		O	
Agarwal Puneet	209, 210, 211	Haidir Roslan	208, 209	Ozerov Alexander A.	209
Agarwal Renu	208, 209, 210, 211	I		P	
Alakurtti S.	208	Iezhitsa Igor N.	209	Pirttimaa M.	208
Atsapkina A. A.	208	Ismail Fatimah	208, 209	Pitkänen P.	208
Avdeeva O. I.	208	Ismail Nafeeza Mohd	208, 209, 210, 211	R	
Awaludin Nur Adilah	209	K		Rahim Rozana Abdul	208, 209
B		Krasilnikova A. V.	210	Rahman Thuhairah	
Beketova D. D.	208	Kryshen K. L.	208	Hasrah Abdul	209
D		M		Razali Norhafiza	210, 211
Daher Aqil Mohammad	208	Makarenko I. E.	208	S	
Djachuk G. I.	208	Makarov V. G.	208	Salama Muhamad	209
E		Makarova M. N.	208	Shikov A. N.	208
Ehsan Nuramalina Ahmad	208, 209	N		Spasov Alexander A.	209
F		Nor Mohd Zamir Mohd	208, 209	Y	
Fisol Nur Farhana Ahmad	209			Yassin Raja Nor Intan SRM	210

Гипотеза адренергической активации микросомальной окислительной системы печени

О.Н.Забродин

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад.

И.П.Павлова

Цель. Обоснование выдвинутой гипотезы.

Методы. Сопоставление эффектов биотрансформации ксенобиотиков, в частности лекарственных средств, с действием адренергических и антиадренергических средств.

Результаты. Отправным моментом гипотезы (Забродин О.Н., 1991) явилась работа А.Х.Аширметова и М.Э.Краковского (1989), в которой десимпатизация печени у крыс приводила к уменьшению концентрации СYP 450 и b5 и активности цитохром С- редуктазы, свидетельствуя о снижении активности системы оксидаз смешанного типа, ответственной за биотрансформацию в печени ксенобиотиков. Ряд фактов свидетельствует о том, что центральные (клонидин, гианабенз, В-НТ 920, метилдофа) и периферические (пара amino-клонидин, ST 91) альфа 2-адреноагонисты, обладающие симпатолитическим действием, замедляют биотрансформацию бромсульфалеина в печени мышей (Ben-Zvi, Hurwitz A., 1988). Подобное же замедляющее метаболическую инактивацию лекарственных средств действие в печени у больных отмечено у обладающих антиадренергическими свойствами клонидина, резерпина, метилдофа, бета-блокаторов (пропранолол, вискен), блокаторов медленных Са-каналов - нифедипина, дилтиазема, верапамила, а также при гипотиреозе (Белуосов Ю.Б. и соавт., 1993; Лоуренс Д.Р., Беннет П.Н., 1993; Катцунг Б.Г., 1998; Кукес В.Г., 2008). Сходным образом, клонидин, метилдофа, резерпин, верапамил, хроническое употребление амфетамина, старческий возраст, с характерной для него гипосимпатикотонией, уменьшают минимальную, требуемую для анестезии, концентрацию галотана. Повышающие адренергическую активность амфетамин, эфедрин, кокаин увеличивают такую концентрацию, свидетельствуя об ускорении биотрансформации галотана в печени (Морган Дж.Э., Михаил М.С., 2001). Также кофеин, действие которого осуществляется через посредство внутриклеточного цАМФ, повышает концентрацию СYP 450 и b5 в печени грызунов (Govindwar S.P. и соавт., 1984). С учетом снижения функциональной емкости изофермента СYP 450 2D6 под влиянием бета-блокатора пропранолола (Горячкина К.А. и соавт., 2009), нельзя исключить возможности индукции этого

изофермента с участием цАМФ – «второго посредника» в действии катехоламинов. Выдвинутая концепция созвучна представлениям В.С.Ильина (1975) о нервном контроле синтеза ферментных и изоферментных белков в цитоструктурах.

Циркадианные различия интенсивности галоперидоловой каталепсии у самок крыс в разных стадиях эстрального цикла на фоне и без стресса

Манвелян Э. А., Булгакова Н.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный университет», г. Ставрополь

Цель. Циркадианная оценка выраженности галоперидоловой каталепсии у самок крыс на фоне и без стресса в разных фазах эстрального цикла.

Методы. В опытах на крысах-самках Wistar регистрировали (в сек) длительность удержания животным заданного вертикального положения в позе «лектора» в 9, 12, 15, 18, 21, 0, 3 и 6 часов. Галоперидол (0,5 и 1,0 мг/кг в/б) вводили за 1 час до исследования. Стадии эстрального цикла у самок крыс определяли с помощью исследования влажных мазков. Стрессирование проводили путем подвешивания крысы за дорсальную кожную складку в течение одного часа за 3 часа до начала тестирования. Проводили относительный сравнительный анализ, в том числе вычисляя среднесуточное значение интенсивности каталепсии. Статистически значимые отличия выявляли с помощью критериев Стьюдента, Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты. Установлены циркадианные отличия в интенсивности каталепсии у самок крыс, находящихся в разных стадиях эстрального цикла. При введении галоперидола в дозе 0,5 мг/кг у самок крыс, находящихся в фазе проэструс/эструс, время вертикализации было достоверно больше, чем в диэструсе ½, в 6, 9, 18, 24 часа. На фоне препарата в большей дозе (1 мг/кг) более выраженную каталепсию в течение суток также отмечали у крыс в стадии проэструс/эструс.

Стрессирование снижало интенсивность галоперидоловой каталепсии у крыс. После стресса каталептогенное действие нейролептика (0,5 и 1 мг/кг) было выраженнее в проэструсе/эструсе, достоверно в утренние, дневные и вечерние часы, и отчетливее в диэструсе ½ в ночное время.

На следующем этапе оценивали влияние стресса на выраженность каталепсии у самок в одной и той же

фазе эстрального цикла. Стресс-индуцированное снижение каталептогенной активности галоперидола (0,5 мг/кг) у самок крыс в проэструсе/эструсе было более выражено, нежели в диэструсе ½. При введении большей дозы антипсихотического средства различий в ограничении суммарной интенсивности каталепсии в зависимости от стадии эстрального цикла выявлено не было. На фоне стресса каталептогенный эффект галоперидола наиболее заметно снижался в утренние, дневные и вечерние часы.

Выводы. Каталептогенное действие галоперидола выраженнее у самок крыс, находящихся в фазе проэструс/эструс. Стрессирование снижает интенсивность каталепсии у самок, наиболее отчетливо в стадии проэструс/эструс утром, днем и вечером.

Влияние производных 4-оксо-пиримидина на поведение самцов крыс в условиях конфликтной ситуации

Манвелян Э. А.¹, Сыса В. А.¹, Кодониди И.П.², Оганесян Э.Т.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный университет», г. Ставрополь

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития, г. Пятигорск

Цель. Выявление антиконфликтной активности соединений - производных 4-оксо-пиримидина.

Методы. Опыты выполнены на 80 белых половозрелых крысах-самцах Вистар массой 200-250 г. в период с 18 до 20 часов. Производные 4-оксо-пиримидина (7 веществ синтезированы на кафедре органической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии) вводили за 30 минут до исследования в дозах 50 мг/кг в/б. Контрольные самцы получали твин 80 (0,4 мл в/б). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных компьютерных программ и программы «BIOSTAT». Использовался общепринятый t-критерий Стьюдента. Непараметрические показатели оценивались с использованием критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Результаты. Выявлено, что производные 4-оксо-пиримидина повышают количество приемов воды крысами по сравнению с контрольными самцами.

Наиболее отчетливо питьевую активность повышали вещества I-III, V, VII. Это свидетельствует о наличии антиконфликтного действия у исследованных веществ, поскольку анксиолитики устраняют чувство тревоги и страха и увеличивают число взятий воды. Также установлено увеличение двигательной активности животных на фоне соединений: III, V-VII (по данным счетчиков). Об усилении двигательной активности, а, следовательно, активирующем эффекте веществ, свидетельствовало и учащение вертикальных стоек, наиболее заметное при использовании соединений III, VII. Часть веществ (I-II), напротив, угнетали моторную активность крыс, что можно рассматривать как седативное действие. Кроме того, установлено повышение числа обследованных углов при использовании производных 4-оксо-пиримидина, что свидетельствует об увеличении исследовательской активности животных.

Выводы. Выявлены перспективные соединения-лидеры, проявляющие наибольшее антиконфликтное действие, повышающие двигательную и исследовательскую активность. Установлены вещества с седативным компонентом в спектре действия.

Изменение эффектов диазепама у стрессированных и адреналэктомированных самок и самцов крыс при многопараметрическом тестировании на протяжении суток

Манвелян Э. А., Анисимова Н.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный университет», Ставрополь

Цель. Изучить изменение эффектов диазепама под влиянием стресса и адреналэктомии у самцов и самок крыс при многопараметрическом тестировании на протяжении суток.

Методы. Эффекты диазепама (0,1 и 0,5 мг/кг в/б) оценивали на крысах Вистар в 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 3 ч. При многопараметрическом тестировании по изменению суммарного показателя двигательной активности по тестам 1–4 (индекс активности) судили о «седативном» (повышение показателя, снижение активности) или активирующем эффекте (снижение показателя, повышение активности), а по изменению суммарного показателя эмоциональной реактивности по тестам 5–9 (индекс эмоциональности) – о «противотревожном» (снижение показателя и эмоциональности) или «анксиогенном» эффекте (повышение показателя и эмоциональности). Стрессирование проводили подвешиванием крысы за

дорсальную кожную складку в течение 1 часа за 3 часа до начала тестирования. Надпочечник удаляли по общепринятой методике. Тестирование АЭ и ложнопериорированных (ЛО) крыс начинали спустя неделю после операции. Сопоставляли данные о влиянии диазепама (100% – физ. раствор) на интактных, стрессированных, АЭ, ЛО крыс. Статистически значимые отличия выявляли с помощью критериев Стьюдента, Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты. Показано, что стресс заметно ослабляет «седативный» эффект диазепама у самцов, смещая на раннее утро, а у самок, напротив, усиливает, индуцируя и вечером. Стрессирование нивелирует активирующее действие препарата у самок и «анксиогенное» у самцов и самок. Также, стресс заметно ослабляет «противотревожный» эффект диазепама у самцов, а у самок смещает с вечерних часов на утреннее время. Односторонняя адреналэктомия ослабляет «седативный» и «противотревожный», нивелирует «анксиогенный» эффект диазепама у самцов; у самок нивелирует «седативное» и активирующее, смещая «противотревожное» действие на ранний вечер. При этом у самок «анксиогенный» эффект диазепама в дозе 0,5 мг/кг нивелируется и проявляется в дозе 0,1 мг/кг.

Выводы. Стрессирование, адреналэктомия ослабляют «противотревожное» и «седативное», нивелируют «анксиогенное» действие диазепама у самцов. После стресса, адреналэктомии «противотревожное» действие транквилизатора у самок смещается во времени, не проявляются активирующее и «анксиогенное» влияние. «Седативный» эффект диазепама у самок после стресса усиливается, а после адреналэктомии – нивелируется.